



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

โครงการ แคปซูลออสโมติกปั๊มจากยางพารา

(Osmotic pump capsules from natural rubber)

โดย รศ. ดร. รัชชัย แพชมัด

ดำเนินการเสร็จเดือน สิงหาคม 2557

สัญญาเลขที่ RDG5650087

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

โครงการ แคปซูลออสโมติกบ่มจากยางพารา

(Osmotic pump capsules from natural rubber)

คณะผู้วิจัย

สังกัด

รศ.ดร. ธีรัชชัย แพชมัด

คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยศิลปากร

โครงการวิจัยและพัฒนาองค์ความรู้ระดับต้นเพื่อต่อยอดสู่การวิจัยแบบมุ่งเป้า ปี พ. ศ. 2556

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช)

และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย วช.-สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

## บทสรุปย่อรายงานสำหรับผู้บริหาร

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) แคปซูลออสโมติกบีมจากยางพารา

ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) Osmotic pump capsules from natural rubber

ชื่อหัวหน้าโครงการ หน่วยงานสังกัด และที่อยู่

รศ.ดร. ธวัชชัย แพชมัด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ. เมือง จ. นครปฐม 73000

โทรศัพท์ 034 255800 โทรสาร 034 255801 E-mail [thawatchaienator@gmail.com](mailto:thawatchaienator@gmail.com)

นักศึกษา ป โท นางสาว พิชญ์สิริ ประพันธ์วิทยา และ ป ตรี นางสาว ถิรนิติ ชื่นบาล

งบประมาณทั้งโครงการ 350,000 บาท

ระยะเวลาดำเนินการ 12 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2556 ถึง 31 สิงหาคม 2557

ปัญหาที่ท้าวิจัยและความสำคัญ

โดยปกติระบบนำส่งที่ควบคุมการปลดปล่อยยามักจะไม่ละลายในทางเดินอาหารโดยจะยังคงรูปเป็นเม็ดยาหรือแคปซูลและถูกขับออกทางอุจจาระ และเนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ซึ่งมีขนาดโมเลกุลใหญ่และไม่ถูกย่อยจึงไม่สามารถดูดซึมจากทางเดินอาหาร สำหรับยางพาราเป็นสารพอลิเมอร์น้ำหนักโมเลกุลสูงมากเช่นกันจึงไม่อาจถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหาร สำหรับการแพ้โปรตีนจากยางนั้นมียางงานอุบัติการณ์การเกิดไม่มากนัก และจากการศึกษาการเกิดพิษแบบเฉียบพลัน (acute toxicity) ของยางพาราในหนู rat โดยการป้อนให้กินของที่มียางพารา วิวัฒน์ พิชญากร พบว่าให้ dose สูงสุดที่ทดสอบคือ 15,000 mg/kg พบว่าไม่มีหนูตายหรือแสดงอาการผิดปกติใดๆ แสดงว่าไม่พบอาการพิษเฉียบพลัน และหากพิจารณาจะพบว่าในทางเดินอาหารมีเอนไซม์ เช่น protease และกรดไฮโดรคลอริกซึ่งมีสมบัติย่อยโปรตีนได้อย่างมีประสิทธิภาพจึงน่าจะมีผลช่วยทำลายโปรตีนที่หลงเหลือได้ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ในการนำยางพาราเป็นวัสดุนำส่งยาผ่านทางเดินอาหาร จากข้อมูลข้างต้นจึงมีความน่าสนใจในการนำยางพาราเข้มข้นมาใช้เป็นวัสดุทดแทนสารก่อฟิล์มชนิดเยื่อเลือกผ่านที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ โดยใช้สมบัติการเกิดฟิล์มที่ดีของน้ำยางพาราเข้มข้นในการเป็นวัสดุในการขึ้นรูปเป็นเปลือกแคปซูล ซึ่งจากสมบัติที่ไม่ชอบน้ำของยางพาราจึงน่าจะควบคุมการปลดปล่อยยาได้ แต่หากต้องการให้ควบคุมด้วยแรงดันออสโมติก เปลือกแคปซูลดังกล่าวต้องมีความพรุนที่พอจะให้น้ำแพร่เข้าไปละลายยาภายในได้และแรงดันออสโมติกที่เกิดขึ้นจะผลักดันให้น้ำแพร่ผ่านรูที่เกิดขึ้นออกมาได้ โดยการปรับเปลี่ยนให้เป็นฟิล์มสำหรับระบบออสโมติกบีมโดยการเคลือบบนผนังของแคปซูลเจลาตินเปลือกแข็งซึ่งเป็นรูปแบบเปลือกแคปซูลที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เพื่อให้ศึกษาลักษณะการเกิดฟิล์มได้สะดวกและให้ได้ข้อมูลเบื้องต้นที่สำคัญก่อน เช่น ระดับความเข้มข้นของน้ำยางพาราที่เหมาะสม และความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยยา ก่อน โดยยาตัวอย่างคือยาโปรปราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ ยานี้ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิต แต่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นคือ 3-6 ชั่วโมง การบริหารยาโดยการรับประทานจำเป็นต้องให้ยา 3-4 ครั้งต่อวัน ในขนาดยา 10-40 มิลลิกรัมต่อครั้ง ดังนั้นการเตรียมยาในรูปออกฤทธิ์นานจะช่วยเพิ่มความสะดวกแก่ผู้ป่วยได้ ทั้งนี้ทำการเตรียมโดยเปรียบเทียบกับระบบที่มีการเติมสาร sodium bicarbonate ในน้ำยางพาราเข้มข้นเพื่อเป็นสารก่อรูในโครงสร้างเปลือกแคปซูล เนื่องจากสารนี้สามารถละลายได้ในสภาวะกรดในกระเพาะอาหารจะทำให้เกิดรูในโครงสร้างได้ รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบการใช้วิธีทำให้เกิดรูด้วยวิธีอื่นคือ การระเหิดของ camphor และการระเหยของ ammonium carbonate หรือการละลายของเจลาติน ที่ถูกเติมในน้ำยางพารา ก่อนการทำให้แห้ง ส่วนฟิล์มอิสระของส่วนผสมจะถูกเตรียมด้วยวิธี solvent casting ทั้งก่อนและหลังแช่ในน้ำที่ใส่ทดสอบการละลายของยา เพื่อศึกษาให้ได้ข้อมูลสมบัติของเปลือกแคปซูลนี้ ได้แก่ สมบัติเชิงกล การดูดซับตัวกลางและการกร่อนตัวในตัวกลาง ซึ่งเมื่อได้โครงสร้างที่เหมาะสม จึงทำการขึ้นรูปโดยใช้ยางพาราเป็นเปลือกแคปซูลเองโดยไม่ต้องมีแคปซูลเจลาตินเป็นโครง โดยใช้แบบพิมพ์จุ่มในน้ำยางพาราเข้มข้นที่มี

สารก่อรูและใช้ความร้อนเป่าเพื่อทำแห้งเป็นฟิล์มที่หุ้มแบบพิมพ์และได้ลักษณะเป็นเปลือกแคปซูล เปลือกแคปซูล ยางพาราที่ได้จะนำมาใช้บรรจุยาตัวอย่างและศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยยา

**วัตถุประสงค์** ศึกษาการเตรียมเปลือกแคปซูลจากน้ำยางเข้มข้นปกติเปรียบเทียบกับน้ำยางพรีวัลคาไนซ์ ที่มีสมบัติ ควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยแรงดันออสโมติก

### ผลการดำเนินงาน

ยางธรรมชาติมีสมบัติเป็นฟิล์มที่ดีและไม่ชอบน้ำ หากมีการปรับสมบัติฟิล์มโดยทำให้เกิดรูพรุนใน โครงสร้างได้น่าจะสามารถใช้เป็นวัสดุในระบบควบคุมการปลดปล่อยยาแบบออสโมติกบีมได้ การศึกษานี้มี วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะฟิล์มเคลือบและการปลดปล่อยยาโพรพานอลอล ไฮโดรคลอไรด์จากแคปซูลที่เคลือบ ด้วยยางธรรมชาติซึ่งสามารถทำได้โดยจุ่มแคปซูลในฟิล์มยางธรรมชาติที่เตรียมขึ้นแล้วทำให้แห้งด้วยความร้อน ยา ถูกปลดปล่อยออกมาจากรูพรุนภายในระบบเคลือบซึ่งเกิดจากวิธีที่แตกต่างกันดังนี้ การละลายของโซเดียมไบ कार์บอเนต การระเหยของแอมโมเนียมไบคาร์บอเนต และ การระเหิดของฟิมเสน เป็นต้น ผลการทดลองพบว่า แอมโมเนียมคาร์บอเนตไม่สามารถเข้ากับยางธรรมชาติเข้มข้นแต่โซเดียมไบคาร์บอเนตและฟิมเสนสามารถก่อรู พรุนบนฟิล์มได้เมื่อประเมินด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด การปลดปล่อยยาโพรพานอลอลไฮโดร คลอไรด์จากระบบสูตตัวกลางบัฟเฟอร์ไฮโดรคลอริก pH 1.2 ในหลอดทดลองมีปริมาณประมาณ 10% ซึ่งน้อยเกินไป ดังนั้นผู้วิจัยได้นำเจลาตินมาเป็นส่วนผสมแทน โดยเตรียมเป็นฟิล์มยางพาราโดยเตรียมจาก natural rubber (NR) ความเข้มข้น 60 %w/v ผสมกับ Gelatin (G) ความเข้มข้น 50 %w/v โดยปรับสารให้มีของปริมาณแข็ง 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วนต่างๆ กันมาประเมินสมบัติต่าง ๆ เพื่อหาอัตราส่วนที่เหมาะสมใน การเตรียมแคปซูลเพื่อควบคุมปลดปล่อยยา propranolol hydrochloride พบว่าสมบัติในการดูดซับตัวกลาง (Water sorption) การเปลี่ยนแปลงขนาดของแผ่นฟิล์ม (Dimension change) และการสูญเสียน้ำหนัก (mass loss) แปรผัน ตรงกับปริมาณของ gelatin ในตำรับ การเพิ่มความชอบน้ำยางพาราโดยการเติมเจลาตินแล้วเตรียมเป็นฟิล์มใน สัดส่วน ยางพารา : เจลาติน 3:74:6 5:5 6:4 และ 7:3 โดยศึกษาสมบัติกายภาพคือ พื้นผิวภายใต้กล้องจุลทรรศน์ แบบส่องกราด เปอร์เซ็นต์การดูดซับตัวกลางและกร่อนตัว มุมสัมผัส และสมบัติเชิงกล พบว่าการเพิ่มปริมาณเจลาตินจะเพิ่มความชอบน้ำและรูพรุนของฟิล์มยางพารา เนื่องจากเจลาตินเป็นสารที่มีคุณสมบัติที่ชอบน้ำทำให้ โมเลกุลของน้ำถูกดูดซับไว้ที่ผิวของแผ่นฟิล์มและแทรกเข้าไประหว่างช่องว่างในแผ่นฟิล์มของยางพาราจึงเกิดการ ขยายขนาดของแผ่นฟิล์มเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบผลจากอิทธิพลของตัวกลางที่ใช้ในการทดสอบได้แก่ HCl buffer pH 1.2 (จำลองสภาวะในกระเพาะอาหาร), phosphate buffer pH 6.8 (จำลองสภาวะในลำไส้เล็ก) และในน้ำ (จำลองสภาวะการละลายในน้ำ) พบว่าน้ำเป็นตัวกลางที่ทำให้แผ่นฟิล์มมีร้อยละการดูดซับตัวกลาง และ การเปลี่ยนแปลงขนาดสูงที่สุด ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก gelatin เกิดการไฮเดรชันในน้ำมากกว่าในตัวกลางอื่นที่มีออสโมลิตี และ HCl buffer pH 1.2 ทำให้แผ่นฟิล์มเกิดการกร่อนตัวมากที่สุด เนื่องจากโครงสร้างของ gelatin ประกอบด้วย กรดอะมิโนหลากหลายชนิดซึ่งสามารถถูกเร่งการทำลายด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส ค่าพลังงานอิสระพื้นผิวที่ เกิดขึ้นบริเวณที่ผิวสามารถบอกได้ว่า gelatin มีผลช่วยให้แผ่นฟิล์มมีความชอบน้ำ พบว่าฟิล์มที่มีคุณสมบัติ เหมาะสมที่เตรียมเป็นเปลือกแคปซูลในการทดสอบการปลดปล่อยยาในขั้นตอนต่อไปต้องมีปริมาณของเจลาตินที่ เหมาะสมเพียงพอต่อการเกิดรูพรุนในตัวกลางต่าง ๆ ฟิล์มต้องมีความคงทนไม่เปราะแตกง่าย และไม่สลายตัวใน ตัวกลางที่นำมาทดสอบ โดยฟิล์มที่มีอัตราส่วนยางพารา:เจลาติน 6:4 เหมาะสมในการนำมาเตรียมเปลือกแคปซูล ด้วยการเคลือบแบบพิมพ์เนื่องจากฟิล์มไม่เปราะแตกง่าย มีรูพรุนที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโพรพานอลอล ไฮโดรคลอไรด์ ในบัฟเฟอร์ pH 1.2 และ pH 6.8 และไม่สลายตัวในตัวกลางที่นำมาทดสอบ เมื่อเปรียบเทียบผลใน สารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 พบว่า ภายในระยะเวลา 1.5 ชั่วโมง ยาปลดปล่อยออกจากแคปซูลยางพาราผสมเจ

ลาตินไม่มากกว่า 30% และที่เวลา 4 ชั่วโมง ยาปลดปล่อยออกจากแคปซูลไม่มากกว่า 60% ซึ่งตรงตามข้อกำหนดของ monograph propranolol extended-release ดังนั้นเปลือกแคปซูลยารูปแบบพาราที่มีเจลาตินเป็นองค์ประกอบสามารถเตรียมได้ด้วยวิธีการดังกล่าวและเพิ่มระยะเวลาการปลดปล่อยยาได้ แคปซูลที่เตรียมจากยางพารา:เจลาติน 6:4 ด้วยวิธีพรีวาคาโนเซชันโดยใช้น้ำยางพาราเข้มข้นที่กำจัดโปรตีนสามารถยืดการปลดปล่อยยาซีโปรฟลอกซาซินไฮโดรคลอไรด์โดยการปลดปล่อยขึ้นกับแรงไฮโดรไดนามิกแบบการปลดปล่อยอันดับศูนย์ ดังนั้นแคปซูลยารูปแบบพาราที่ผสมกับเจลาตินสามารถเตรียมโดยวิธีการจุ่มและแคปซูลนี้สามารถยืดการปลดปล่อยยาได้

### สรุปผลการวิจัย

เมื่อนำน้ำยางพาราชนิดเข้มข้นมาใช้เคลือบเปลือกแคปซูลโดยการเติม sodium bicarbonate, ammonium carbonate หรือ camphor ไม่ประสบความสำเร็จในการก่อรูพรุนที่เหมาะสมเพียงพอในโครงสร้างเนื้อเยื่อ ทำให้ยาไม่สามารถปลดปล่อยออกมาได้ เมื่อนำเจลาตินมาเป็นส่วนผสมแทน พบว่าสมบัติในการดูดซับตัวกลาง (Water sorption) การเปลี่ยนแปลงขนาดของแผ่นฟิล์ม (dimension change) และการสูญเสียน้ำหนัก (mass loss) แปรผันตรงกับปริมาณของ gelatin ในตำรับ โดยการเพิ่มปริมาณของ gelatin ทำให้แผ่นฟิล์มมีร้อยละในการดูดซับตัวกลางเพิ่มขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงขนาดเพิ่มขึ้น และมีร้อยละการสูญเสียน้ำหนักเพิ่มขึ้น ซึ่งพบว่าฟิล์มที่มีสัดส่วนของยางพารา : เจลาติน ในอัตราส่วน 6:4 เหมาะสมแก่การนำมาเตรียมเป็นเปลือกแคปซูลมากที่สุด เมื่อเตรียมเปลือกแคปซูลแล้วนำมาทดสอบการปลดปล่อยยา propranolol hydrochloride พบว่าแคปซูลที่ได้จากการเตรียมยางพาราผสมกับเจลาตินที่อัตราส่วน 6 : 4 สามารถเพิ่มระยะเวลาการปลดปล่อยยาได้ เมื่อเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลที่ผ่านการทำให้ pre-vulcanized พบว่าให้ผลใกล้เคียงกับแคปซูลที่ไม่ได้ผ่านการทำให้ pre-vulcanized จากผลการศึกษาทั้งในด้านการประเมินฟิล์มและแคปซูลแสดงให้เห็นว่า ยางพาราเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถนำมาดัดแปลงคุณสมบัติให้เหมาะสมกับการปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นานได้ โดยเจลาตินเป็นพอลิเมอร์หนึ่งที่สามารถเข้ากันได้กับยางพารา และสามารถยืดระยะเวลาการปลดปล่อยยาให้นานขึ้นได้โดยมีการปลดปล่อยยาแบบ zero order จากกลไกออสโมติกบวม และน้ำยางเข้มข้นที่กำจัดโปรตีนก็สามารถนำมาใช้ในการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลได้ร่วมกับเจลาตินโดยผ่านการกระบวนการ pre-vulcanization การทดลองนี้จึงเป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนาเปลือกแคปซูลที่สามารถควบคุมปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นานโดยใช้ยางพาราเป็นองค์ประกอบ

**ข้อเสนอแนะที่คาดว่าจะวิจัยเพิ่ม และวิธีการที่ควรพัฒนาต่อยอดสู่ภาคปฏิบัติจริง**

1. นอกจากเจลาตินในการผสมร่วมกับน้ำยางพาราในการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลอาจทำการศึกษาในพอลิเมอร์อื่นได้ด้วย
2. การวัลคาโนเซชันยังอาจใช้สารเคมีอื่นๆ เพื่อเป็นองค์ประกอบได้ แต่ต้องคำนึงถึงความเหมาะสมกับการนำมาใช้ทางเภสัชกรรม

### ผลงานทางวิชาการที่คาดว่าจะเกิดขึ้น

บทความตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติอย่างน้อยสองเรื่อง

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) แคปซูลออสโมติกบีมจากยางพารา

ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) Osmotic pump capsules from natural rubber

ชื่อหัวหน้าโครงการ หน่วยงานสังกัด และที่อยู่

รศ.ดร. ธวัชชัย แพชมัด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ. เมือง จ. นครปฐม 73000

โทรศัพท์ 034 255800 โทรสาร 034 255801 E-mail [thawatchaienator@gmail.com](mailto:thawatchaienator@gmail.com)

### บทคัดย่อ

ยางธรรมชาติมีสมบัติเป็นฟิล์มที่ดีและไม่ชอบน้ำ หากมีการปรับสมบัติฟิล์มโดยทำให้เกิดรูพรุนในโครงสร้างได้น่าจะสามารถใช้เป็นวัสดุในระบบควบคุมการปลดปล่อยยาแบบออสโมติกบีมได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะฟิล์มเคลือบและการปลดปล่อยยาโพรพานอลอล ไฮโดรคลอไรด์จากแคปซูลที่เคลือบด้วยยางธรรมชาติซึ่งสามารถทำได้โดยจุ่มแคปซูลในน้ำยางธรรมชาติที่เตรียมขึ้นแล้วทำให้แห้งด้วยความร้อน ยาถูกปลดปล่อยออกมาจากรูพรุนภายในระบบเคลือบซึ่งเกิดจากวิธีที่แตกต่างกันดังนี้ การละลายของโซเดียมไบคาร์บอเนต การระเหยของแอมโมเนียมไบคาร์บอเนต และการระเหิดของพิมเสน เป็นต้น ผลการทดลองพบว่าแอมโมเนียมไบคาร์บอเนตไม่สามารถเข้ากับยางธรรมชาติเข้มข้นแต่โซเดียมไบคาร์บอเนตและพิมเสนสามารถก่อรูพรุนบนฟิล์มได้เมื่อประเมินด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด การปลดปล่อยยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์จากระบบสูตัวกลางบัฟเฟอร์ไฮโดรคลอริก pH 1.2 ในหลอดทดลองมีปริมาณประมาณ 10% การเพิ่มความชอบน้ำยางพาราโดยการเติมเจลาตินแล้วเตรียมเป็นฟิล์มในสัดส่วน ยางพารา : เจลาติน 3:74:6 5:5 6:4 และ 7:3 โดยศึกษาสมบัติกายภาพคือ พื้นผิวภายใต้กล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด เปรอร์เซ็นต์การดูดซับตัวกลางและกร่อนตัว มุมสัมผัส และสมบัติเชิงกลพบว่าปริมาณเจลาตินจะเพิ่มความชอบน้ำและรูพรุนของฟิล์มยางพารา โดยฟิล์มที่มีอัตราส่วนยางพารา:เจลาติน 6:4 เหมาะสมในการนำมาเตรียมเปลือกแคปซูลด้วยการเคลือบแบบพิมพ์เนื่องจากฟิล์มไม่เปราะแตกง่าย มีรูพรุนที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโพรพานอลอลไฮโดรคลอไรด์ ในบัฟเฟอร์ pH 1.2 และ pH 6.8 และไม่สลายตัวในตัวกลางที่นำมาทดสอบ ดังนั้นเปลือกแคปซูลยางพาราที่มีเจลาตินเป็นองค์ประกอบสามารถเตรียมได้ด้วยวิธีการดังกล่าวและเพิ่มระยะเวลาการปลดปล่อยยาได้ แคปซูลที่เตรียมจากยางพารา:เจลาติน 6:4 ด้วยวิธีพรีวาคาในเซชันโดยใช้น้ำยางพาราเข้มข้นที่กำจัดโปรตีนสามารถยึดการปลดปล่อยยาซีโปรฟลอกซาซินไฮโดรคลอไรด์โดยการปลดปล่อยขึ้นกับแรงไฮโดรไดนามิกแบบการปลดปล่อยอันดับศูนย์ ดังนั้นแคปซูลยางพาราที่ผสมกับเจลาตินสามารถเตรียมโดยวิธีการจุ่มและแคปซูลนี้สามารถใช้ยึดการปลดปล่อยยาได้

**Research Title:** Osmotic pump capsules from natural rubber

**Researcher:** Associate Prof. Thawatchai Phaechamud Ph D.,

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Thailand 73000

Tel 034 255800; Fax 034 255801 E-mail [thawatchaienator@gmail.com](mailto:thawatchaienator@gmail.com)

## **Abstract**

Natural rubber (NR) has distinguished film forming and hydrophobic properties. If it could be reformed by an addition of some pore forming agents, the porous topography of this produced material would be interesting for applying in controlled release system. The purpose of this study is to investigate on characterization of film coat and release of propranolol hydrochloride (P) from capsules coated with NR. The experimental methods involved the preparation of NR film which was optimally prepared by dipping technique followed by drying onto capsule. The drug release was determined for coated systems fabricated with two different techniques (the dissolving of sodium bicarbonate and the evaporation of ammonium carbonate or sublimation of camphor). It indicated that ammonium carbonate was incompatible with concentrated NR. Scanning electron microscopy (SEM) exhibited the micro porous nature for systems loaded with sodium bicarbonate and camphor. The extent of overall in vitro release of P into HCl buffer pH 1.2 from prepared systems at 8 h was approximately 10%. NR film was modified to be more hydrophilic by addition of gelatin (G) with different ratio of NR:G including 3:7 4:6 5:5 6:4 and 7:3. Physical properties of prepared films were characterized using scanning electron microscope, %water sorption, %erosion, contact angle and mechanical properties. An increased amount of gelatin enhanced the hydrophilicity of NR film and many pores were evident inside the film structure. Appropriate ratio for preparing the capsule shells by dipping method was 6:4 NR:G because of its durability, suitable tolerance for erosion in medium and sustainable drug (propranolol hydrochloride) release in buffer pH 1.2 and 6.8. The 6:4 NR:G capsule fabricated with prevacanization method using deprotenized concentrated NR latex could sustain the release of ciprofloxacin HCl with hydrodynamic force dependence as zero order kinetic release. Therefore the NR-gelatin capsule shell could be attained by dipping method and it could be employed to prolong the drug release.

## บทที่ 1 บทนำ

โดยปกติระบบนำส่งที่ควบคุมการปลดปล่อยยามักจะไม่ละลายในทางเดินอาหารโดยจะยังคงรูปเป็นเม็ดยาหรือแคปซูลและถูกขับออกทางอุจจาระ และเนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ซึ่งมีขนาดโมเลกุลใหญ่และไม่ถูกย่อยจึงไม่สามารถดูดซึมจากทางเดินอาหาร สำหรับยางพาราเป็นสารพอลิเมอร์น้ำหนักโมเลกุลสูงมากเช่นกัน จึงไม่อาจถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหาร สำหรับการแพ้โปรตีนจากยางนั้นมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดไม่มากนัก และจากการศึกษาการเกิดพิษแบบเฉียบพลัน (acute toxicity) ของยางพาราในหนู rat โดยการป้อนให้กับของที่มอจารย์วิวัฒน์ พิษญากร พบว่าให้ dose สูงสุดที่ทดสอบคือ 15,000 mg/kg พบว่าไม่มีหนูตายหรือแสดงอาการผิดปกติใดๆ แสดงว่าไม่พบอาการพิษเฉียบพลัน และหากพิจารณาจะพบว่าในทางเดินอาหารมีเอนไซม์ เช่น protease และกรดไฮโดรคลอริกซึ่งมีสมบัติย่อยโปรตีนได้อย่างมีประสิทธิภาพจึงน่าจะมีผลช่วยทำลายโปรตีนที่หลงเหลือได้ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ในการนำยางพาราเป็นวัสดุนำส่งยาผ่านทางเดินอาหาร จากข้อมูลข้างต้นจึงมีความน่าสนใจในการนำน้ำยางพาราเข้มข้นมาใช้เป็นวัสดุทดแทนสารก่อฟิล์มชนิดเยื่อเลือกผ่านที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ โดยใช้สมบัติการเกิดฟิล์มที่ดีของน้ำยางพาราเข้มข้นในการเป็นวัสดุในการขึ้นรูปเป็นเปลือกแคปซูล ซึ่งจากสมบัติที่ไม่ชอบน้ำของยางพาราจึงน่าจะควบคุมการปลดปล่อยยาได้ แต่หากต้องการให้ควบคุมด้วยแรงดันออสโมติก เปลือกแคปซูลดังกล่าวต้องมีความพรุนที่พอจะให้น้ำแพร่เข้าไปละลายยาภายในได้และแรงดันออสโมติกที่เกิดขึ้นจะผลักดันให้น้ำแพร่ผ่านรูที่เกิดขึ้นออกมาได้ โดยการปรับเปลี่ยนให้เป็นฟิล์มสำหรับระบบออสโมติกปั๊มโดยการเคลือบบนผนังของแคปซูลเจลาตินเปลือกแข็งซึ่งมีรูปแบบเปลือกแคปซูลที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เพื่อให้ศึกษาลักษณะการเกิดฟิล์มได้สะดวกและให้ได้ข้อมูลเบื้องต้นที่สำคัญก่อน เช่น ระดับความเข้มข้นของน้ำยางพาราที่เหมาะสม และความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยยาก่อน โดยยาตัวอย่างคือยาโปรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ยานี้ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิต แต่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นคือ 3-6 ชั่วโมง การบริหารยาโดยการรับประทานจำเป็นต้องให้ยา 3-4 ครั้งต่อวัน ในขนาดยา 10-40 มิลลิกรัมต่อครั้ง ดังนั้นการเตรียมยาในรูปลูกฤทธิ์นานจะช่วยเพิ่มความสะดวกแก่ผู้ป่วยได้ ทั้งนี้ทำการเตรียมโดยเปรียบเทียบกับระบบที่มีการเติมสาร sodium bicarbonate ในน้ำยางพาราเข้มข้นเพื่อเป็นสารก่อรูในโครงสร้างเปลือกแคปซูล เนื่องจากสารนี้สามารถละลายได้ในสภาวะกรดในกระเพาะอาหารจะทำให้เกิดรูในโครงสร้างได้ รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบการใช้วิธีทำให้เกิดรูด้วยวิธีอื่นคือ การระเหยของ camphor และการระเหยของ ammonium carbonate หรือการละลายของเจลาติน ที่ถูกเติมในน้ำยางพาราก่อนการทำให้แห้ง ส่วนฟิล์มอิสระของส่วนผสมจะถูกเตรียมด้วยวิธี solvent casting ทั้งก่อนและหลังแช่ในตุ๊กกลางที่ใช้ทดสอบการละลายของยา เพื่อศึกษาให้ได้ข้อมูลสมบัติของเปลือกแคปซูลนี้ ได้แก่ สมบัติเชิงกล การดูดซับตุ๊กกลางและการกร่อนตัวในตุ๊กกลาง ซึ่งเมื่อได้โครงสร้างที่เหมาะสม จึงทำการขึ้นรูปโดยใช้ยางพาราเป็นเปลือกแคปซูลเองโดยไม่ต้องมีแคปซูลเจลาตินเป็นโครง โดยใช้แบบพิมพ์จุ่มในน้ำยางพาราเข้มข้นที่มีสารก่อรูและใช้ความร้อนเป่าเพื่อทำแห้งเป็นฟิล์มที่หุ้มแบบพิมพ์และได้ลักษณะเป็นเปลือกแคปซูล เปลือกแคปซูลยางพาราที่ได้จะนำมาใช้บรรจุยาตัวอย่างและศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยยา

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาการเตรียมเปลือกแคปซูลจากน้ำยางเข้มข้นปกติเปรียบเทียบกับน้ำยางพรีวัลคาไนซ์ ที่มีสมบัติควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยแรงดันออสโมติก



## บทที่ 2 ทฤษฎีและหลักการที่เกี่ยวข้อง

ยางธรรมชาติมีชื่อทางเคมีคือ ซิส-1,4-พอลิไอโซพรีน (cis-1,4-polyisoprene) กล่าวคือ โมเลกุลของยาง 1 โมเลกุลประกอบด้วยหน่วยของไอโซพรีน (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>) มาต่อกันเป็นสายเส้นตรง (linear chain) โดยทั่วไปยางธรรมชาติมีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยอยู่ในช่วง 200,000 ถึง 400,000 กรัมต่อโมล และมีการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุลที่กว้างมาก ซึ่งทำให้ยางธรรมชาติมีลักษณะกระบวนการแปรรูปที่ดีเลิศ (excellent process behavior) ยางธรรมชาติมีสมบัติเด่นหลายประการ โดยเฉพาะความยืดหยุ่น (elasticity) นั่นคือ เมื่อมีแรงดึง ยางที่คงรูปแล้วจะสามารถยืดตัวได้หลายเท่าของความยาวเดิม และเมื่อปล่อยแรงออกแล้วยางจะสามารถกลับคืนสู่รูปร่างและความยาวเดิมได้ นอกจากนี้ ยางยังมีสมบัติเด่นอื่นๆ อีกด้วย เช่น มีความเหนียว (toughness) และมีความต้านทานต่อการขัดถู (abrasion resistance) สูง สามารถป้องกันการซึมผ่านของน้ำและอากาศได้ดี เป็นต้น ลักษณะที่สำคัญอีกประการหนึ่งของยาง ได้แก่ ความสามารถในการยึดติดกับวัตถุอื่น เช่น โลหะและสิ่งทอ (เส้นใย ผ้าใบ ฯลฯ) การเชื่อมติดยางกับวัตถุเหล่านี้ทำให้ยางมีความแข็งแรงสูงขึ้น จึงสามารถนำไปใช้ใน งานทางด้านวิศวกรรมได้หลากหลายมากยิ่งขึ้น ยางธรรมชาติมีความหนาแน่นเท่ากับ 0.93 กรัมต่อลูกบาศก์ เซนติเมตร ที่อุณหภูมิ 20°C และมีอุณหภูมิของการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature, T<sub>g</sub>) ประมาณ -72 °C โดยที่อุณหภูมิต่ำกว่านี้จะทำให้ยางธรรมชาติเปลี่ยนจากที่เคยมีความยืดหยุ่นไปเป็นของแข็งเปราะเช่นเดียวกับแก้ว ยางธรรมชาติมีสมบัติหลายประการที่ได้รับความสนใจ เช่น มีความสามารถในการยืดหยุ่นและโค้งงอสูง และเป็นสารก่อฟิล์มได้ (1) จึงมีการนำไปใช้ประโยชน์ได้หลากหลายเช่น ใช้ทำถุงมือ ถุงยางอนามัย บอลลูก และทางการแพทย์ เป็นต้น ในทางเภสัชกรรมมีการนำยางพารามาใช้ในระบบนำส่งยา โดยการบรรจุโปรตีน bovine serum albumin (BSA) ลงในสารละลายยางพาราเพื่อให้นำทางในการสร้าง กระดูกด้วยการควบคุมการปลดปล่อย BSA เป็นเวลา 18 วัน (2) นอกจากนี้ยังสามารถควบคุมการปลดปล่อย ยา metronidazole จากเมทริกซ์ฟิล์มได้เป็นเวลา 310 ชั่วโมง (3)

ระบบควบคุมการปลดปล่อยสารออกฤทธิ์แบบออสโมติกอาศัยแรงดันออสโมติกเพื่อขับเคลื่อนสารออกฤทธิ์ออกมาด้วยอัตราเร็วคงที่ การควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยระบบแรงดันออสโมติกมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ข้อดีของระบบนี้คือให้ความสัมพันธ์ระหว่างการปลดปล่อยยานอกร่างและในร่างเป็นอย่างดี และไม่ค่อยมีความแปรปรวนของการปลดปล่อยยา นอกจากนี้ยังสามารถออกแบบให้มีการปลดปล่อยยาแตกต่างกันได้ เช่น เพิ่มหรือลดอัตราการปลดปล่อยยาหรือทำให้มีลักษณะการปลดปล่อยยาที่คงที่ ส่วนใหญ่ระบบออสโมติกจะปลดปล่อยยาด้วยอัตราเร็วคงที่ ซึ่งเกิดจากการเคลื่อนย้ายสารทำละลายผ่านเมมเบรนชนิดเลือกผ่านไปยังด้านที่มีสารละลายที่มีสารถูกละลายที่ความเข้มข้นสูงกว่า เพื่อพยายามปรับสมดุลความเข้มข้น ยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์และสารก่อแรงดันออสโมติกถูกนำมาเคลือบด้วยเมมเบรนชนิดเลือกผ่านและมีรูให้สารผ่านออกมาได้ เมื่อน้ำจากภายนอกเช่นน้ำจากช่องเหลวในทางเดินอาหารซึมเข้าไปสู่เม็ดยาจะละลายสารภายในจนเกิดภาวะสารละลายอิ่มตัว ทำให้เกิด hydrostatic pressure ขึ้นภายใน แรงดันนี้สามารถผลักดันสารละลายอิ่มตัวภายในออกทางรูที่เจาะไว้ ขบวนการนี้จะก่อให้เกิดการปลดปล่อยยาอย่างคงที่ที่ทราบที่ยังคงภาวะสารละลายอิ่มตัวไว้ได้หรือมีผงยาส่วนที่ไม่ละลายคงอยู่ และอัตราการปลดปล่อยยาคงที่เมื่อแรงดันออสโมติกภายในเท่ากับภายนอก วิธีในการเตรียมรูบนระบบออสโมติก อาจใช้การเจาะด้วยเครื่องมือกล (mechanical drill) เลเซอร์ (laser drilling) การใช้อุปกรณ์ชนิด slidable punch การเสียบด้วยอุปกรณ์ที่ทำให้บริเวณนี้ไม่โดนเคลือบ เป็นต้น แต่วิธีที่กล่าวมาข้างต้นทำได้ยากในทางปฏิบัติ ดังนั้นจึงมีความสนใจรูปแบบการเติมสารที่สามารถหลุดหรือละลายออกจากชั้นเคลือบระหว่างสัมผัสกับตัวกลางมากกว่า โดยทั่วไปเมม

เบรนสำหรับระบบบอสมอติก เช่น cellulose ether ต่างๆ เช่น cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, cellulose propionate, cellulose acetate butyrate เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้ต้องนำเข้าจากต่างประเทศทั้งสิ้น

การปรับสภาพการยอมให้สารผ่านทำได้โดยการเติมพลาสติกไซเซอร์ซึ่งมีผลเพิ่มสัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient) ของน้ำ รวมทั้งการเติมสารชนิดที่ชอบน้ำซึ่งเพิ่มการดูดซับน้ำ (water sorption) ของเมมเบรน เช่น PEG เกรดต่างๆ พอลิเมอร์อื่นที่นำมาใช้ เช่น ethyl cellulose และ acrylate polymers แต่เนื่องจากยอมให้น้ำซึมผ่านได้น้อย ดังนั้นอาจจำเป็นต้องเติมสารอื่นเพื่อเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของน้ำ มีการพัฒนาระบบบอสมอติกซึ่งก่อกำเนิดเอง (controlled-porosity osmotic pump) เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา ทั้งนี้ โดยการเติมสารที่ละลายน้ำและหลุดจากเมมเบรนได้หรือที่เรียกว่าสารก่อกำเนิด (leachable water soluble component หรือ poring agent) ดังนั้นเมื่อระบบสัมผัสตัวกลางจะมีผลเพิ่มความพรุนแก่พื้นผิวทำให้ไม่ต้องเจาะรู สารที่เติมเหล่านี้เช่นเกลือแกง ยูเรีย potassium chloride และอื่นๆ โดยมีรายงานการนำสารก่อกำเนิดที่ไม่ชอบน้ำเช่น ethyl cellulose มาใช้เป็นฟิล์มสำหรับระบบบอสมอติกบีบโดยการเติมสารก่อกำเนิดในฟิล์มได้ ทั้งนี้ ยางพาราซึ่งมีสมบัติเป็นฟิล์มที่ดีมากและไม่ชอบน้ำ หากมีการปรับสมบัติเช่นทำให้เกิดรูพรุนในโครงสร้างได้น่าจะสามารถใช้เป็นวัสดุในระบบควบคุมการปลดปล่อยยาแบบบอสมอติกบีบได้ (4)

นอกจากการเตรียมระบบบอสมอติกบีบในรูปแบบยาเม็ดแล้ว ยังมีการพัฒนาระบบดังกล่าวในรูปแบบแคปซูล โดยอาศัย asymmetric membrane ในการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยโครงสร้างฟิล์มหรือเมมเบรนนี้อาจมีความพรุนในโครงสร้างโดยมีผิวนอกบางๆ การปรับเปลี่ยนโครงสร้างความพรุนดังกล่าวทำให้การเคลื่อนไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงความหนาของการเคลือบเพื่อปรับเปลี่ยนอัตราการปลดปล่อยยาและยังสามารถลด lag time ในการปลดปล่อยยาได้ (5,6) ตัวอย่างระบบนำส่งแบบนี้ เช่น การใช้ cellulose acetate ที่ประกอบด้วย glycerin กับ diethyl phthalate ในอัตราส่วน 5:4 โดยระบบสามารถละลายตัวได้นาน 12 ชั่วโมง (7) การปลดปล่อยยาโปรปราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ มีอัตราการปลดปล่อยที่คงที่จากระบบบอสมอติกบีบไม่ขึ้นกับความหนาของตัวกลางและอัตราการบั่นทอนของตัวกลาง โดยรูพรุนในโครงสร้างจะมีขนาดเล็กหากในขั้นตอน phase separation จุ่มในตัวกลางที่เป็นน้ำเย็น เนื่องจากเกิดการตกตะกอนของพอลิเมอร์อย่างรวดเร็ว (8) เมมเบรน ethyl cellulose ที่มีการเติมสารพลาสติกไซเซอร์สามารถนำมาใช้เป็น asymmetric membrane osmotic capsule (9) ยาที่มีการนำส่งด้วยระบบนี้เช่น ยา rifampicin, isoniazid (10) และ pseudoephedrine (11) โดยการเติมสารที่สมมติชอบน้ำในเมมเบรนช่วยลด lag time ลงได้ ทั้งนี้ระบบบอสมอติกบีบชนิด controlled-porosity osmotic pump มีลักษณะที่มีการเติมสารก่อกำเนิด (poring agent) ในเมมเบรน โดยการเพิ่มปริมาณสารก่อกำเนิดจะมีผลให้อัตราการปลดปล่อยยาเร็วขึ้น (12) งานวิจัยข้างต้นในหลายงานวิจัยซึ่งเตรียม asymmetric membrane จะเป็นการขึ้นรูปให้เป็นเปลือกแคปซูลจากเมมเบรนดังกล่าวโดยใช้แบบพิมพ์โดยวิธีจุ่ม (dipping) แล้วทำให้แห้ง (7-9)

สารที่มีสมบัติการระเหิด (subliming agent) ได้ เช่น camphor, menthol และ thymol ได้ถูกนำมาใช้เพื่อเป็นสารก่อกำเนิดในยาเม็ดเมื่อไม่นานมานี้ โดยเฉพาะการใช้ในการเตรียมยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก (13) ทั้งนี้การเกิดโพรงในยาเม็ดทำให้น้ำแทรกซึมไปได้ง่ายและทำให้เม็ดยาแตกตัวได้อย่างรวดเร็วในน้ำลายภายในช่องปาก โดยสารกลุ่มนี้ที่ได้รับความนิยมในการนำมาใช้คือ camphor เนื่องจากระเหิดได้เร็วและราคาไม่แพง ยาเม็ด meloxicam แตกตัวเร็วในช่องปากเมื่อใช้สารกลุ่มนี้ในปริมาณ 5, 10 และ 15% ในระบบ dispersion

ก่อนเตรียมและขึ้นรูปโดยวิธี freeze drying ทำให้เม็ดยาแตกตัวเร็วและปลดปล่อยได้เร็วขึ้น (13) ยาเม็ด meclizine ชนิดตอกโดยตรงที่เตรียมจาก mannitol ผสมกับ camphor ทำให้ยาเม็ดแตกตัวภายใน 30 วินาที (14) ยาเม็ด ondansetron ชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก เพื่อใช้ต้านการอาเจียนสามารถเตรียมด้วยการผสม camphor ร่วมกับ croscarmellose (15) และยา zolmitriptan ชนิดแตกตัวเร็วที่เตรียมโดยการตอกโดยตรงโดยใช้ camphor ร่วมกับสารแตกตัวยิ่งยวด (superdisintegrant) และทำให้ camphor ระเหิดด้วยวิธี vacuum drying ระบบดังกล่าวสามารถลดเวลาในการแตกตัวได้ดี (16) การระเหิดของสาร camphor ทำให้เกิดรูหรือช่องว่างเล็กๆ ในยาเม็ดและทำให้ยาเม็ดเมทริกซ์ลอยตัวได้นานด้วย (17) ดังนั้นการใช้สารนี้ผสมในน้ำยาขั้วขึ้นเพื่อใช้เป็นเมมเบรนน่าจะช่วยให้โครงสร้างของเมมเบรนยาพาราที่ให้มีรูพรุนภายหลัง camphor ระเหิดและทำให้ระบบเป็น controlled-porosity osmotic pump ได้

สารกลุ่มไบคาร์บอเนต หรือคาร์บอเนต ซึ่งสารสองตัวนี้เป็นตัวหลักที่จะเกิดปฏิกิริยา carbonation และปลดปล่อยก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ออกมา โดยในทางเภสัชกรรมในการใช้สารกลุ่มนี้มากในเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาฟองฟู (effervescent pharmaceuticals) คือ อาจมีลักษณะเป็นแกรนูล, ผง หรือ ยาเม็ด ซึ่งประกอบด้วย ตัวยาหลัก, กรดอินทรีย์, และสารจำพวกไบคาร์บอเนต หรือ คาร์บอเนต เป็นส่วนประกอบหลัก นอกจากนี้อาจมีสารช่วยในตำรับอื่นๆ เช่น สารเพิ่มปริมาณ หรือ สารยึดเกาะ เป็นต้น โดยเมื่อเภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้สัมผัสกับน้ำ จะเกิดปฏิกิริยา carbonation แล้วทำให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้น เมื่อทิ้งไว้จนได้สารละลายใสหรือมีการกระจายตัวในน้ำแล้วจึงใช้รับประทานขณะฟองฟูเริ่มจางหาย ยารูปแบบนี้เตรียมขึ้นครั้งแรกโดยเภสัชกรชาวฝรั่งเศสชื่อ Quesneville เมื่อ ค.ศ. 1838 ซึ่งเตรียมเฟอร์รัสซัลเฟตในรูปแกรนูลฟองฟู (18,19) สาร sodium bicarbonate เป็นสารที่นิยมใช้ในตำรับเภสัชภัณฑ์ฟองฟูเพราะให้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ได้ดี แม้ว่าปกติในเภสัชภัณฑ์รูปแบบนี้จะมีการเติมกรดอินทรีย์ร่วมด้วยเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาและได้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ แต่ในสภาพทางเดินอาหารในส่วนกระเพาะอาหารมีสภาพเป็นกรดอยู่แล้ว จึงมีศักยภาพเพียงพอในการทำให้เกิดก๊าซดังกล่าวขึ้นได้เมื่อใช้ sodium bicarbonate อย่างเดียว สำหรับสาร ammonium carbonate มีสมบัติระเหยได้ (20) จึงมีความน่าสนใจเช่นกันในการนำมาใช้ในการก่อรูพรุนในเมมเบรนที่เตรียมจากยางพาราอีกทั้งมีสารนี้มีสมบัติเป็นต่างเช่นเดียวกับ sodium bicarbonate จึงน่าจะเข้ากันได้กับน้ำยาขั้วขึ้นที่มี ammonia เป็นองค์ประกอบ และไม่ทำให้เนื้อยางตกตะกอนเพราะสารเหล่านี้ไม่มีสภาพเป็นกรด

มีการประยุกต์ใช้ยางพาราสำหรับเป็นฟิล์มเคลือบสารหลายชนิด เช่น ปุ๋ยที่ใช้ในการเกษตร เพื่อควบคุมให้มีการปลดปล่อยในปริมาณที่เหมาะสมและนานเพียงพอสำหรับพืชชนิดนั้นๆ (21) มีการนำยางพารามาใช้เคลือบสารสกัดจากสะเดาเพื่อช่วยเพิ่มความคงตัวเนื่องจากสารจากสะเดามีฤทธิ์ฆ่าแมลงที่ดีแต่สลายตัวเร็วเมื่อถูกแสงยูวีจากแดด ทำให้มีข้อจำกัดในการประยุกต์ทางการเกษตร (22) นอกจากนี้มีการใช้ระบบ composite ของ polydivinylbenzene (DVB) และยางพารา (NR) เพื่อใช้เป็น microcapsule สำหรับบรรจุ octadecane (OD) เพื่อใช้เป็นระบบกักเก็บความร้อน ซึ่งน้ำหนักโมเลกุลและปริมาณของยางพารามีผลต่อการเกิดเป็น microcapsule จากการเตรียมโดยวิธี suspension polymerization (23) ยางพาราสามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นฟิล์มเคลือบเม็ดยาโดยมีการเติมสารจำพวก plasticizer เช่น triethyl citrate (TEC) และสารกันติดเช่น titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) โดย plasticizer จะช่วยให้ฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากขึ้น และสารกันติดจะทำให้ฟิล์มเกิดความเปราะ ดังนั้นการใช้สัดส่วนที่เหมาะสมของสารทั้ง 2 ชนิดจะทำให้ได้ฟิล์มที่มีสมบัติเหมาะสมในการใช้เคลือบเม็ดยา แผ่นฟิล์มจากน้ำยางพาราเดี่ยวๆ มีความยืดหยุ่นที่ดี (elongation at break สูง) และมีสมบัติการยึดเกาะที่ต่ำ ฟิล์มที่ผสม TEC และ TiO<sub>2</sub> มีสมบัติที่ดีขึ้นแตกต่างกันไปตามปริมาณของสารผสม การ

เติม TEC ทำให้ Young's modulus และการเกาะติดของฟิล์มลดลง แต่ทำให้ค่า ultimate tensile strength (UTS) และ elongation at break สูงขึ้น การเติม TiO<sub>2</sub> ทำให้ค่า elongation at break สูงขึ้น โดยปริมาณ TiO<sub>2</sub> ที่เพิ่มขึ้นทำให้ฟิล์มมีความเปราะมากขึ้น แต่ไม่ส่งผลต่อค่า Young's modulus อย่างมีนัยสำคัญ จากการวิเคราะห์สมบัติเชิงกลสรุปได้ว่าระบบที่ผสม TEC 20 phr และ TiO<sub>2</sub> 2 phr เป็นสูตรที่เหมาะสมที่สุดที่จะนำไปใช้เป็นฟิล์มเคลือบเม็ดยาต่อไป (24) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพื่อประยุกต์ใช้ยางที่ได้จากต้น *Landolphia owariensis* เพื่อใช้เป็นแคปซูลบรรจุยา metronidazole สำหรับเป็นระบบควบคุมการปลดปล่อย และนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ (25) จากข้างมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่ายางพารามีศักยภาพในการนำมาใช้เป็นฟิล์มเคลือบหรือใช้เป็นสารก่อฟิล์มได้และมีความน่าสนใจในการนำมาใช้เป็นฟิล์มหรือเมมเบรนของระบบออสโมติกปั๊มด้วย

โดยปกติระบบนำส่งที่ควบคุมการปลดปล่อยยามักจะไม่ละลายในทางเดินอาหารโดยจะยังคงรูปเป็นเม็ดยาหรือแคปซูลและถูกขับออกทางอุจจาระและเนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ซึ่งมีขนาดโมเลกุลใหญ่และไม่ถูกย่อยจึงไม่สามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารและไม่มีความเป็นพิษด้วย สำหรับยางพาราเป็นสารพอลิเมอร์น้ำหนักโมเลกุลสูงมากเช่นกันจึงไม่อาจถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหาร สำหรับการแพ้โปรตีนจากยางนั้นมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดน้อยมาก และจากการศึกษาการเกิดพิษแบบเฉียบพลัน (acute toxicity) ของยางพาราในหนู rat โดยการป้อนให้กินของที่มีอาจารย์วิวัฒน์ พิษวิทยา พบว่าให้ dose สูงสุดที่เขาทำการทดสอบกัน 15,000 mg/kg พบว่าไม่มีหนูตายหรือแสดงอาการผิดปกติใดๆ แสดงว่าไม่พบอาการพิษเฉียบพลัน และหากพิจารณาจะพบว่าในทางเดินอาหารมีเอนไซม์ เช่น protease และกรดไฮโดรคลอริกซึ่งมีสมบัติย่อยโปรตีนได้อย่างมีประสิทธิภาพจึงน่าจะมีผลช่วยทำลายโปรตีนที่หลงเหลือได้ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ในการนำยางพารามาเป็นวัสดุนำส่งยาผ่านทางเดินอาหารได้อย่างปลอดภัย

จากโครงการวิจัย “พอลิเมอร์จากยางธรรมชาติสำหรับผลิตภัณฑ์ใหม่ทางเภสัชกรรม” สัญญาเลขที่ RDG5550101 ในโครงการย่อย “การเตรียมโครงสร้างความพรุนสูงจากยางธรรมชาติบรรจุยาที่ยังเชื่อโรค” ได้ทำการขึ้นรูปโครงสร้างความพรุนสูงของยางพาราชนิดยางแท่งโดยการละลายในสารทำละลายอินทรีย์ ได้พบในช่วงการ preliminary study ด้วยความพยายามทำให้โครงสร้างยางพาราพูนนั้นว่าการเติมสารที่ละลายน้ำได้ในโครงสร้างก็สามารถทำให้ยางมีเนื้อพูนได้ โดยจากการทดลองบรรจุ sodium bicarbonate ซึ่งเป็นสารที่ราคาไม่แพงและมีความปลอดภัยในน้ำยางพาราเข้มข้นและสารละลายยางพาราเพื่อให้ทำปฏิกิริยากับสารละลายกรด citric เพื่อให้เกิดช่องว่างในฟิล์มยางพารา พบว่า sodium bicarbonate ในปริมาณ 50 phr ส่วนใหญ่อาจละลายได้ในน้ำยางเข้มข้นจึงไม่ปรากฏผลึกสารในเนื้อยางที่แห้งเหมือนในยางที่แห้งของระบบที่เตรียมผ่านสารละลาย dichloromethane (DCM) ซึ่ง sodium bicarbonate ไม่สามารถละลายได้ สารจึงมีการฝังตัวในเนื้อยาง และเนื่องจากเนื้อยางมีปริมาณมากจึงห่อหุ้มผลึกสารไว้ไม่ให้เปียกสารละลายกรดทำให้เกิดรูได้น้อยมาก ขณะที่เมื่อเพิ่มปริมาณ sodium bicarbonate เป็น 100 phr จะเกิดรูพูนบ้างแต่ไม่มากและไม่สม่ำเสมอ และเมื่อเพิ่มเป็น 200 phr พบว่าเกิดรูพูนได้มากขึ้น โดยเฉพาะจากระบบที่เตรียมจากน้ำยางเข้มข้นมีรูพูนเกิดขึ้นชัดเจน ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ในการเปลี่ยนแปลงระดับความพรุนในฟิล์มยางพาราด้วยการเปลี่ยนแปลงปริมาณของ sodium bicarbonate (26) ซึ่งเมื่อระบบเข้าสู่ทางเดินอาหารและสัมผัสตัวกลางในกระเพาะอาหารซึ่งมีสภาพเป็นกรดจะทำปฏิกิริยากับ sodium bicarbonate และทำให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ส่งเสริมให้ฟิล์มมีรูพูนขึ้นได้ด้วยนอกจากการละลายออกมาของ sodium bicarbonate จากฟิล์ม

จากข้อมูลข้างต้นจึงมีความน่าสนใจในการนำน้ำยางพาราเข้มข้นมาใช้เป็นวัสดุทดแทนสารก่อฟิล์มชนิดเยื่อเลือกผ่านที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ โดยใช้สมบัติการเกิดฟิล์มที่ดีของน้ำยางพาราเข้มข้นในการเป็นวัสดุในการขึ้นรูปเป็นเปลือกแคปซูล ซึ่งจากสมบัติที่ไม่ชอบน้ำของยางพาราจึงน่าจะควบคุมการปลดปล่อยยาได้ แต่หากต้องการให้ควบคุมด้วยแรงดันออสโมติก เปลือกแคปซูลดังกล่าวต้องมีความพรุนที่พอจะให้น้ำแพร่เข้าไปละลายยาภายในได้และแรงดันออสโมติกที่เกิดขึ้นจะผลักดันให้น้ำแพร่ผ่านรูที่สร้างขึ้นออกมาได้ โดยการปรับเปลี่ยนให้เป็นฟิล์มสำหรับระบบออสโมติกบีบโดยการเคลือบบนผนังของแคปซูลเจลาตินเปลือกแข็งซึ่งเป็นรูปแบบเปลือกแคปซูลที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เพื่อให้ศึกษาลักษณะการเกิดฟิล์มได้สะดวกและให้ได้ข้อมูลเบื้องต้นที่สำคัญก่อน เช่น ระดับความเข้มข้นของน้ำยางพาราที่เหมาะสม และความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยยาก่อน โดยยาตัวอย่างคือยาโปรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ยานี้ออกฤทธิ์ปิดกั้น beta adrenergic receptor แบบไม่เฉพาะเจาะจง นำมาใช้ทางคลินิกเพื่อลดความดันโลหิต บรรเทาอาการโรคหัวใจขาดเลือด และโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ ทั้งนี้เนื่องจากยาสามารถลดอัตราเร็ว แรงบีบ และการนำสัญญาณไฟฟ้าของหัวใจได้ ยาถูกดูดซึมได้เกือบสมบูรณ์ในทางเดินอาหารและให้ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 1-2 ชั่วโมง แต่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นคือ 3-6 ชั่วโมง (27) การบริหารยาโดยการรับประทานจำเป็นต้องให้ยา 3-4 ครั้งต่อวัน ในขนาดยา 10-40 มิลลิกรัมต่อครั้ง ดังนั้นการเตรียมยาในรูปออกฤทธิ์นานจะช่วยเพิ่มความสะดวกแก่ผู้ป่วยได้ เนื่องจากยานี้มีการละลายน้ำดีมาก (1 ส่วนในน้ำ 20 ส่วน) (28,29) จึงเป็นตัวอย่างสารที่ดีในการศึกษาประสิทธิภาพการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยใช้ข้อมูลการวิจัยจากโครงการ “การเตรียมโครงสร้างความพรุนสูงจากยางธรรมชาติบรรจุยาบัยยังซ์เชื้อโรค” สัญญาเลขที่ RDG5550101 มาใช้ประโยชน์ การเคลือบนี้ใช้วิธีการจุ่ม (dipping) แล้วเป่าให้แห้ง ทั้งนี้ทำการเตรียมโดยเปรียบเทียบกับระบบที่มีการเติมสาร sodium bicarbonate ในน้ำยางพาราเข้มข้นเพื่อเป็นสารก่อรูในโครงสร้างเปลือกแคปซูล เนื่องจากสารนี้สามารถละลายได้ในสภาวะกรดในกระเพาะอาหารจะทำให้เกิดรูในโครงสร้างได้ รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบการให้วิธีทำให้เกิดรูด้วยวิธีอื่นคือ การระเหิดของ camphor และการระเหยของ ammonium carbonate ที่ถูกเติมในน้ำยางพารา ก่อนการทำให้แห้ง

เจลาติน เป็นของแข็งโปร่งแสง ไม่มีสี เพราะ ได้มาจากการแปรรูปคอลลาเจน (collagen) ที่มีอยู่ในผิวหนัง กระดูก รวมทั้งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของสัตว์ โดยใช้ความร้อนและกรด หรือด่าง เพื่อย่อยสลายให้โมเลกุลของคอลลาเจนเล็กลงและเปลี่ยนเป็นเจลาติน สามารถหลอมเหลวเมื่อได้รับความร้อน ละลายได้ดีในน้ำร้อน และไม่ละลายในน้ำเย็นแต่จะพองตัวและอุ้มน้ำได้มาก ก่อเจลแบบกึ่งของแข็งร่วมกับน้ำ(30,31) ซึ่งสัมพันธ์กับความยาวของสายโซ่ ปริมาณ และชนิดของกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบหลักเจลาตินในอุตสาหกรรมประกอบไปด้วยองค์ประกอบต่าง ๆ ดังนี้ alpha-chain ซึ่งเป็นสายโซ่เดี่ยว beta-chain ประกอบขึ้นด้วย alpha-chain 2 สายมาเชื่อมต่อกันด้วยพันธะโควาเลนต์ และ gamma-chain ซึ่งประกอบขึ้นจาก alpha-chain จำนวน 3 สายมาเชื่อมต่อกันด้วยพันธะโควาเลนต์เช่นเดียวกันเจลาตินมีน้ำหนักโมเลกุลตั้งแต่ 15 ถึง 300 กิโลดาลตัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดและวิธีการในการผลิต โครงสร้างปฐมภูมิของคอลลาเจนและเจลาตินจะประกอบไปด้วยกรดอะมิโนที่แตกต่างกันถึง 18 ชนิด และยังมีคุณสมบัติการเกิดฟอง การเกิดอิมัลชัน และเป็นสารช่วยทำให้เปียกในอาหารและยา มีประสิทธิภาพในการเป็นอิมัลซิไฟเออร์ รวมถึงเจลาตินยังเป็นวัสดุหลักที่ใช้ในการผลิตแคปซูลที่ใช้ในทางเภสัชกรรมในปัจจุบัน(32) แต่เนื่องจากเจลาตินเป็นวัสดุที่ต้องมีการนำเข้าจากต่างประเทศ จึงมีการพัฒนาเพื่อนำวัสดุอื่นจากธรรมชาติที่มีในประเทศไทยมาใช้เป็นวัตถุดิบร่วมกับเจลาตินในการผลิตแคปซูล เช่น การนำไฮดรอกซีโพรพิลเลทไฮ-อะไมโลส (80%) คอรัลคาร์บอเนตร่วมกับเจลาตินนำมาผลิตเป็นแคปซูลโดยใช้โพลี

เอทิลีนไกลคอลเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นและสารเพิ่มความเข้ากันในตำรับ นอกจากนี้ยังมีการทดลองนำพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ เช่น เซลลูโลสอะซิเตตมาผสมกับเจลาตินทำให้เกิดเป็นเมมเบรนที่มีลักษณะไม่สมมาตรกัน เพื่อทำให้เกิดการปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นาน(33,34) และจากการทดลองเบื้องต้นพบว่าเจลาตินเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถผสมเข้ากันได้กับยางพารา จึงมีความเป็นไปได้ว่า หากผสมเจลาตินกับยางพาราในสัดส่วนที่เหมาะสมแล้ว เจลาตินซึ่งมีคุณสมบัติที่ละลายน้ำได้ดีจะทำให้เปลือกแคปซูลมีความชอบน้ำเพิ่มขึ้นและคาดว่าจักสามารถควบคุมให้ยาปลดปล่อยแบบที่ต้องการได้ ส่วนประกอบหลักในอุตสาหกรรมการผลิตเปลือกแคปซูลเจลาตินในปัจจุบันคือส่วนผสมของ เจลาติน น้ำตาล และ น้ำ เพื่อให้ได้เปลือกแคปซูลใส ไม่มีสี และไม่มีรสชาติ โดยอาจมีการเติมสารแต่งสีและสารที่ทำให้ทึบแสง เช่น ไทเทเนียมไดออกไซด์ ลงในส่วนผสมของเจลาตินเพื่อให้เปลือกแคปซูลที่ได้มีสีที่แตกต่างกัน มีความเป็นเอกลักษณ์ สามารถแบ่งแคปซูลเจลาตินเป็นสองส่วนคือ ส่วนของตัวแคปซูล และ ส่วนของฝาแคปซูล ซึ่งทั้งสองส่วนจะต้องประกอบกันได้อย่างดี การขึ้นรูปทำได้โดยการใช้พิมพ์รูปทรงที่ต้องการจุ่มลงในส่วนผสมของเจลาตินและสารอื่นๆที่ทำการหลอมเหลวไว้ในภาชนะที่ควบคุมอุณหภูมิ จากนั้นจึงนำมาทำให้แห้งที่อุณหภูมิและความชื้นที่กำหนด จากนั้นจึงนำออกจากพิมพ์และประกอบสองส่วนเข้าด้วยกัน ดังนั้น ความหนาของตัวแคปซูลและฝาจึงเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ต้องควบคุมในกระบวนการผลิตเปลือกแคปซูลเพื่อป้องกันการหลุดออกจากกันของเปลือกแคปซูล จุดมุ่งหมายที่สำคัญที่สุดของกระบวนการพัฒนาเปลือกแคปซูลคือ การได้เปลือกแคปซูลที่มีขนาดบรรจุที่ถูกต้อง ให้ชีวประสิทธิผลของยาดี ผลิตและบรรจุ ได้ง่าย มีความคงตัว และสวยงาม(35)

ดังนั้นการใช้ยางพาราร่วมกับ sodium benzoate, ammonium carbonate, camphor และเจลาติน จึงได้รับความสนใจในการนำมาพัฒนาในการเคลือบเปลือกแคปซูลหรือเตรียมเป็นเปลือกแคปซูล ส่วนฟิล์มอิสระของส่วนผสมจะถูกเตรียมด้วยวิธี solvent casting ทั้งก่อนและหลังแช่ในตัวกลางที่ใช้ทดสอบการละลายของยา เพื่อศึกษาให้ได้ข้อมูลสมบัติของเปลือกแคปซูลนี้ ได้แก่ สมบัติเชิงกล การดูดซับตัวกลางและการกร่อนตัวในตัวกลาง ซึ่งเมื่อได้โครงสร้างที่เหมาะสม จึงทำการขึ้นรูปโดยใช้ยางพาราเป็นเปลือกแคปซูลเองโดยไม่ต้องมีแคปซูลเจลาตินเป็นโครง โดยใช้แบบพิมพ์จุ่มในน้ำยางพาราเข้มข้นที่มีสารก่อรูและใช้ความร้อนเป่าเพื่อทำแห้งเป็นฟิล์มที่หุ้มแบบพิมพ์และได้ลักษณะเป็นเปลือกแคปซูล เปลือกแคปซูลยางพาราที่ได้จะนำมาใช้บรรจุยาตัวอย่างและศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยปรับเปลี่ยนปริมาณสารก่อรู และศึกษาผลของความเป็นกรดต่าง (pH) ความเร็วในการปั่นกววนของตัวกลางทดสอบการละลายต่อรูปแบบการปลดปล่อยยา รวมทั้งกลไกการควบคุมการปลดปล่อยยา เพื่ออธิบายการควบคุมการปลดปล่อยยาจากแคปซูลออสโมติกบีมจากยางพาราที่เตรียมขึ้น จากการศึกษาข้างต้นจะทำให้ได้ข้อมูลพื้นฐานการเกิดรูพรุนของฟิล์มยางพาราด้วย 3 วิธีการคือ การละลายของ sodium bicarbonate การระเหยของ ammonium carbonate และ การระเหิดของ camphor ทำให้ทราบข้อมูลเชิงเทคนิคในการขึ้นรูปจากน้ำยางพาราเข้มข้นเพื่อเป็นเปลือกแคปซูลได้ผลิตภัณฑ์ระดับห้องปฏิบัติการของแคปซูลออสโมติกบีมจากยางพารา อย่างไรก็ตามการผสมร่วมกับเจลาตินก็นับเป็นอีกแนวทางที่น่าสนใจ ซึ่งมีโอกาสที่จะสามารถประยุกต์แคปซูลเพื่อใช้ประโยชน์ในระดับอุตสาหกรรมได้ มีแนวทางในการนำน้ำยางพาราเข้มข้นมาใช้ประโยชน์ทางเภสัชกรรมหรือที่เกี่ยวข้องได้กว้างขวางขึ้นในอนาคต ผลงานจากการวิจัยน่าจะมีศักยภาพในการจัดเป็นสิทธิบัตร รวมทั้งสามารถสร้างบุคลากรสายงานวิจัยผ่านนักศึกษาเภสัชศาสตร์สายวิทยาการทางเภสัชศาสตร์ที่สนใจงานวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ หรือนำผลงานตีพิมพ์และเผยแพร่ในหนังสือประชุมวิชาการนานาชาติ รวมถึงสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการเคลือบในอุตสาหกรรมอื่นๆ เช่น เกษตรกรรม ต่อไปด้วย

### บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย

#### สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

- Ammonium Carbonate (Batch No.1002530, Ajax Finchem, Seven Hills, Australia)
- Camphor (P.C. Drug center CO.,LTD., Bangkok, Thailand)
- Ciprofloxacin HCl (kindly supplied by The Government Pharmaceutical Organization, Bangkok, Thailand)
- Concentrated natural rubber latex (NR) with 58.3% dry weight rubber (stabilized with 0.69% ammonia) (Thai Rubber Latex Corporation (Thailand) Public Company Limited., Bangkaew, Banglee, Thailand)
- Deproteinized concentrated natural rubber latex (NR) with 60.0% dry weight rubber (Supplied by Wiwat Pichayakorn, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand)
- Dichloromethane (methylene chloride,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 84.93, AR<sup>®</sup> (ACS), Lot G15751, Mallinckrodt Baker. Inc, New Jersey, USA)
- Gelatin (P.C. Drug center CO.,LTD., Bangkok, Thailand)
- HCl 36.5-38.0% (lot No.B40076, J.T. Baker, USA)
- Indigo carmine (Certified, Indigo-5,5'-disulphonic acid disodium salt,  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2\text{NO}_2\text{O}_8\text{S}_2$ , MW 466.36, Himedia, Mumbai, India)
- NaCl (Batch No.AF407256, Ajax Finchem, Seven Hills, Australia)
- Propranolol HCl (Batch No.M100408, P.C. Drug center CO.,LTD., Bangkok, Thailand)
- Sodium bicarbonate (Batch No.AF310196, Ajax Finchem, Seven Hills, Australia)
- Tetrahydrofuran (QRëC New Zealand)

#### อุปกรณ์และเครื่องมือ

- Analytical balance (CP2245 Sartorius, Germany and PA214 Ohaus, Ohaus Corporation, USA)Magnetic stirrer (SCHOTT,Ingenieurburo CAT, M. Zipperer, Germany)
- Differential scanning calorimeter (Model DSC7, Perkin Elmer, USA)
- Dissolution apparatus (RC-6, MINHUA Pharmaceutical Machinery CO.,LTD., Shanghai, China)
- Freeze dryer (TriadTM Labconco, Missouri, USA)
- Goniometer (First Ten Angstroms, FTA 1000, USA)
- Hair dryer (SalonDry compact 1000W, Phillip, Thailand)
- Magnetic stirrer (SCHOTT, Ingenieurburo CAT, M. Zipperer, Germany)
- Scanning electron microscope (Cam Scan MX-2000, UK)
- Texture analyzer (TA XT plus, STABLE MICRO SYSTEMS LTD., UK)
- Thickness gauge (Sylvac S229, Sylvac Switzerland Crissier)
- UV-vis Spectrophotometer (Agilent Technologies, USA)

## วิธีการทดลอง

### 1. การขึ้นรูปโครงสร้างยางพาราบน hard gelatin capsule

#### 1.1 ศึกษาวิธีการขึ้นรูปโครงสร้างความพรุนสูงของยางพาราบน hard gelatin capsule

##### 1.1.1 เตรียมสารสำหรับขึ้นรูปโครงสร้างความพรุนสูง

1.1.1.1 ส่วนประกอบได้แก่ 60% Natural rubber 10 g, RO water 30 g และ  $\text{NaHCO}_3$  6 g (Natural rubber 15%,  $\text{NaHCO}_3$  100 phr)

1.1.1.2 ผสมสารโดยเติม RO water ใน Natural rubber แล้วโปรย  $\text{NaHCO}_3$  ลงใน Natural rubber 15%

##### 1.1.2. ขึ้นรูปโครงสร้างความพรุนสูง

1.1.2.1 จุ่ม (dipping) Hard gelatin capsule เบอร์ 0 ลงในสารที่เตรียมขึ้นเป็นเวลา 1-3 นาที

1.1.2.2 เป่าให้แห้งด้วย Hair dryer ที่อุณหภูมิ  $40^\circ\text{C}$  ห่างจาก capsule อย่างน้อย 1 ฟุต โดยใช้

เทคนิคในการเป่าแตกต่างกัน 3 วิธี

วิธี 1 เป่าบริเวณหัวและท้ายของแคปซูลให้แห้งก่อนและใช้มือจับบริเวณหัวท้ายและเป่าบริเวณที่เหลือให้แห้ง

วิธี 2 เป่าพร้อมกลิ้ง capsule ไปมาบน petri disc จนแห้ง

วิธี 3 เป่าพร้อมกลิ้ง capsule ไปมาจนบริเวณหัวและท้ายแห้ง แล้วใช้ forcep คีบ capsule ขึ้นมาเป่าให้แห้งในแนวตั้ง

### 1.2 พัฒนาวิธีการขึ้นรูปโครงสร้างความพรุนสูงของยางพาราบน hard gelatin capsule

#### 1.2.1 เตรียมสารสำหรับขึ้นรูปโครงสร้างความพรุนสูง

1.2.1.1 ส่วนประกอบได้แก่ 60% Natural rubber 10 g, RO water 30 g และ  $\text{NaHCO}_3$  6 g (Natural rubber 15%,  $\text{NaHCO}_3$  100 phr)

1.2.1.2 ผสมสารโดยเติม RO water ใน Natural rubber ที่ปั่นด้วยความเร็ว 800 rpm แล้วโปรย  $\text{NaHCO}_3$  ลงใน Natural rubber 15%

#### 1.2.2 ขึ้นรูปโครงสร้างความพรุนสูง

1.2.2.1 จุ่ม (dipping) Hard gelatin capsule เบอร์ 0 ลงในสารที่เตรียมขึ้นเป็นเวลาแตกต่างกัน ดังนี้ 15, 30, 45 และ 60 วินาที

1.2.2.2 เป่าให้แห้งด้วย Hair dryer ที่อุณหภูมิ  $40^\circ\text{C}$  ห่างจาก capsule อย่างน้อย 1 ฟุต โดยใช้เทคนิคดังนี้ เป่าพร้อมกลิ้ง capsule ไปมาจนบริเวณหัวและท้ายแห้ง แล้วใช้ forcep คีบ capsule ขึ้นมาเป่าให้แห้งในแนวตั้ง สำหรับสูตรเคลือบที่เติม sodium bicarbonate ปริมาณอื่นๆ หรือ camphor ก็เตรียมด้วยวิธีนี้

## 2. ทดสอบการปลดปล่อยยา

การศึกษากการปลดปล่อยยาจากการขึ้นรูปโครงสร้างความพรุนสูงของยางพารา โดยการนำ hard gelatin capsule เบอร์ 0 ใส่ยา Propranolol HCl จำนวน 80 mg, hard gelatin capsule เบอร์ 0 ใส่ยา Propranolol HCl จำนวน 80 mg ที่เคลือบผิวแคปซูลด้วยยางพารา 30 % w/w, hard gelatin capsule เบอร์ 0 ใส่ยาจำนวน 80 mg ที่เคลือบผิวแคปซูลด้วยยางพารา 30 % w/w ผสมกับ  $\text{NaHCO}_3$  จำนวน 100 phr, 200 phr และทำการเจาะรูที่บริเวณปลายแคปซูลจำนวน 1 รู และ 2 รู, hard gelatin capsule เบอร์ 0 ใส่ยาจำนวน 80 mg ที่เคลือบ



ผิวแคปซูลด้วยยางพารา 30 % w/w ผสมกับ camphor จำนวน 200 phr เปรียบเทียบระหว่างก่อนนำไปอบและหลังนำไปอบที่ 50 °C เวลา 2 ชั่วโมง นำแคปซูลแบบต่างๆไปทดสอบการปลดปล่อยยาที่อุณหภูมิ 37°C ที่ 100 rpm เป็นเวลา 8 ชั่วโมง และนำไปวัดค่า absorbance โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer โดยใช้กราฟมาตรฐานคือ  $y=0.0060x+0.0059$  และค่า  $r^2 = 0.9999$  เพื่อหาความเข้มข้นของยาในแต่ละช่วงเวลา และนำความเข้มข้นที่ได้มาพลอตกราฟ เพื่อสังเกตการปลดปล่อยยาของแคปซูลแต่ละแบบ การหากลไกการปลดปล่อยตัวยาจากการฟิตข้อมูลการปลดปล่อยยากับโมเดลทางคณิตศาสตร์ได้แก่ zero order, first order, Higuchi's และ power law equation ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Scientist<sup>®</sup>

### 3. การเตรียมแคปซูลและแผ่นฟิล์มผสมระหว่างยางพาราและเจลาตินในสัดส่วนต่างๆ

#### 3.1 การเตรียมแผ่นฟิล์มยางพารา

นำน้ำยางพารามาผสมกับเจลาตินความเข้มข้น 50 % w/v ในอัตราส่วน ยางพารา:เจลาติน 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3 และยางพาราเปล่า โดยปรับความเข้มข้นของสารรวมของแข็งให้ได้ประมาณ 40% แล้วนำส่วนผสมที่ได้ปริมาณ 50 กรัมเทลงบนแบบพิมพ์ที่เป็นอะคริลิกและนำไปอบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำออกมาทิ้งไว้ในเย็นที่อุณหภูมิห้องแล้วลอกแผ่นฟิล์มออก นำแผ่นฟิล์มที่ได้เก็บใน desiccator ก่อนนำแผ่นฟิล์มที่ได้ไปประเมินผลเพื่อคัดเลือกความเข้มข้นของยางพารา:เจลาตินที่เหมาะสมต่อการนำไปเตรียมเป็นแคปซูลในขั้นตอนต่อไปการประเมินแผ่นฟิล์มยางพารา

#### 3.1.1 การประเมินแผ่นฟิล์มยางพารา

##### 3.1.1.1 ลักษณะพื้นผิว

ตัดแผ่นฟิล์มนำไปศึกษาลักษณะพื้นผิวของแผ่นฟิล์มด้วยวิธี scanning electron microscopy (SEM) ที่กำลังขยายต่างๆ

##### 3.1.1.2 การวัดความหนา(thickness)ของแผ่นฟิล์มยางพารา

ตัดฟิล์มขนาด 0.6 x 3.5 เซนติเมตรวัดขนาดความหนาของแผ่นฟิล์มด้วยเครื่องวัดความหนาด้วย thickness gauge โดยวัดที่บริเวณต่างๆของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ จำนวน 5 ครั้งต่อแผ่นฟิล์ม 1 แผ่น นำค่าความหนาที่วัดได้มาหาค่าเฉลี่ยความหนาของแผ่นฟิล์ม

##### 3.1.1.3 การทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มยางพารา

ตัดแผ่นฟิล์มขนาด 0.6 x 3.5 เซนติเมตร ตัวอย่างละ 6 ชิ้นวัดคุณสมบัติเชิงกลของยาง ได้แก่ ความต้านทานแรงกดและความยืดหยุ่น โดยใช้เครื่อง Texture analyzer นำค่าที่ได้จากกราฟมาคำนวณค่า tensile strength, strain, young's modulus และ Area Under the Curve (n=6)

##### 3.1.1.4 การวัดค่ามุมสัมผัส (Contact angle) ของแผ่นฟิล์มยางพารา

เตรียมแผ่นฟิล์มขนาด 1 x 5 cm. นำแผ่นฟิล์มที่ได้มาวางบนสไลด์แก้ว จากนั้นนำไปวัดค่ามุมสัมผัสด้วยเครื่อง Goniometer โดยเลือกใช้สารที่เป็นตัวกลางหยดลงบนแผ่นฟิล์มสองชนิด คือ น้ำ และ Formamide วัดค่ามุมสัมผัสที่เวลา 5 วินาที

และดูการเปลี่ยนแปลงมุมสัมผัสเป็นเวลา 30 วินาที โดยใช้วิธีการถ่ายภาพนิ่งทำการทดลองซ้ำตัวอย่างละ 6 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยของมุมสัมผัสที่วัดได้

3.1.1.5 การวัดค่าพลังงานอิสระที่พื้นผิว (Surface free energy) ของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากยางพาราและเจลาติน โดยวัดมุมสัมผัสพื้นผิวของโครงสร้างด้วยเครื่อง goniometer และวัดหาพลังงานอิสระพื้นผิวด้วยการวัดมุมสัมผัสด้วยสารทำละลายสองชนิดคือ Formamide และ น้ำ และนำมาคำนวณหาพลังงานอิสระด้วยวิธีของ Wu ดังสมการด้านล่างนี้

$$(1+\cos\theta)Y_i=4(Y_s^d Y_i^d)/(Y_s^d+Y_i^d)+ 4(Y_s^p Y_i^p)/(Y_s^p+Y_i^p) \dots\dots\dots(1)$$

โดยที่

$Y^p$  = พลังงานอิสระบนพื้นผิว polar component

$Y^d$  = พลังงานอิสระบนพื้นผิว dispersive component

$\theta$  = ค่ามุมสัมผัสที่วัดได้

### 3.1.1.6 การทดสอบสมบัติการดูดซับตัวกลาง

- ตัดฟิล์มยางพาราขนาด 2 x 2 เซนติเมตร จำนวน 5 ชิ้น นำตัวอย่างแต่ละชิ้นไปชั่งน้ำหนักแล้วจัดบันทึกน้ำหนักฟิล์มก่อนแช่ในน้ำกลั่น ( $W_0$ )

- นำตัวอย่างแต่ละแผ่น ใส่ในขวดบาล์ม ขวดละ 1 ชิ้น แล้วเติมน้ำกลั่นปริมาตร 15 ml. ปิดฝาขวด ตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง นำตัวอย่างออกมาวางบน petridish ใช้กระดาษกรองซับน้ำส่วนเกินออก นำตัวอย่างมาชั่งน้ำหนัก ( $W_1$ )

- นำแผ่นฟิล์มยางพาราทำให้แห้งด้วย Freeze Drying จากนั้นจึงนำมาชั่งน้ำหนัก ( $W_2$ )

- นำข้อมูลที่ได้มาคำนวณหา ค่าร้อยละการดูดซับน้ำ และ %mass loss และนำมาคำนวณโดยใช้สูตรดังนี้

$$\text{จาก } \% \text{ Water absorption} = [(W_1 - W_0) / W_0] \times 100 \dots\dots\dots(2)$$

$$\% \text{ Mass loss} = [(W_0 - W_2) / W_0] \times 100 \dots\dots\dots(3)$$

### 3.1.1.7 Dimension Change

- ตัดฟิล์มยางพาราเปล่า ยางพารา : gelatin สัดส่วน 6 : 4 ขนาด 2 x 2 เซนติเมตร ตัวอย่างละ 5 ชิ้น วัดความหนาด้วยเครื่อง thickness gauge 5 ตำแหน่ง วัดตำแหน่งละ 2 ครั้ง หาค่าเฉลี่ย

- นำตัวอย่างแต่ละแผ่น ใส่ในขวดบาร์ม ขวดละ 1 ชิ้น แล้วเติมน้ำกลั่นปริมาตร 15 ml. ปิดฝาขวด ตั้งทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง นำตัวอย่างออกมาวางบน petridish ใช้กระดาษกรอง ซับน้ำส่วนเกินออก วัดความหนาด้วยเครื่อง thickness gauge 5 ตำแหน่ง วัดตำแหน่งละ 2 ครั้ง หาค่าเฉลี่ย นำข้อมูลที่ได้มาคำนวณหาค่า dimension change

### 3.2 การเตรียมเปลือกแคปซูล

#### 3.2.1 เปลือกแคปซูลยางพารา : เจลาติน (6:4)

3.2.1.1 นำน้ำยางพารามาผสมกับเจลาตินความเข้มข้น 50 % w/v ในสัดส่วน 6:4 แล้วนำมาผสมกับน้ำกลั่นเพื่อปรับความเข้มข้นของของแข็งให้ได้ 30%

3.2.1.2 นำแท่งเทฟลอนที่เป็นแบบในการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลมาซบสารละลายที่เตรียมได้ 2 ครั้ง แล้วนำไปอบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส 24 ชั่วโมง ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง

3.2.1.3 ตึงแคปซูลออกจากแท่งเทฟลอน เก็บแคปซูลใน desiccator ก่อนนำแคปซูลที่ได้ไปประเมินผลต่อไป

#### 3.2.2 เปลือกแคปซูล Prevulcanized

3.2.2.1 นำเจลาตินความเข้มข้น 50% w/v มาอุ่นบน Hot plate

3.2.2.2 แบ่งน้ำกลั่นมา 5 ml จากน้ำทั้งหมดของตำรับเติมลงใน Butylated Hydroxytoluene (BHT) จากนั้นนำไปให้ความร้อนโดยตรงบน Hotplate จนละลายเป็นสารละลายใสแล้วเทลงผสมในเจลาตินในข้อที่ 3.2.2.1 (บีกเกอร์ที่ 1)

3.2.2.3 เติมน้ำกลั่นที่เหลือลงในน้ำยางพาราเข้มข้นเพื่อปรับให้ความเข้มข้นของของแข็งในตำรับให้ได้ 30% จากนั้นนำไปอุ่นบน water bath ที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส

3.2.2.4 เติมผง Sodium benzoate ลงในน้ำยางพารา คนผสมให้เข้ากัน จากนั้นเติม Sulphur (ที่เตรียมในรูปแบบ dispersionแล้ว) คนผสมให้เข้ากันประมาณ 3 นาที แล้วจึงเติม Zinc Oxide (ที่เตรียมในรูปแบบ dispersion แล้ว) ลงไปผสมเป็นลำดับสุดท้าย (บีกเกอร์ที่ 2)

3.2.2.5 นำสารผสมเจลาตินในข้อที่ 3.2.2 เทลงผสมในสารผสมยางพาราในข้อที่ 3.2.4 คนไปในทิศทางเดียวกันด้วยความเร็วจนสารผสมทั้งสองบีกเกอร์เข้ากันดี จะได้เป็นสารผสมของยางพาราต่อเจลาติน อัตราส่วน 6:4 มีสารรวมของแข็งประมาณ 30% ที่ผ่านกระบวนการ prevulcanized แล้ว

3.2.2.6 นำไปขึ้นรูปเป็นเปลือกแคปซูลด้วยวิธีเดียวกับการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลยารพาราเซลาติน (6:4) และนำไปบรรจุยา propranolol HCl 80 mg/capsule และแคปซูลที่เตรียมจากยารพาราเซลาติน 6:4 ด้วยวิธีพรีวาคาโนเซชันโดยใช้น้ำยารพาราเซชันที่กำจัดโปรตีนนำมาบรรจุยา ciprofloxacin HCl 100 mg/capsule

### 3.3. การประเมินเปลือกแคปซูล

3.3.1 การทดสอบการละลาย (Dissolution test) ตามวิธีในข้อ 2. โดยศึกษาผลของการเติมเปปซินใน ตัวกลาง HCl buffer pH 1.2 และศึกษาผลของแรงปั่นกวนต่อการปลดปล่อยยาจากแคปซูลด้วย

### 3.3.2 ลักษณะพื้นผิว

นำแคปซูลที่ได้ไปศึกษาพื้นผิวและภาพตัดขวางด้วย scanning electron microscope (SEM) ที่ กำลังขยายต่างๆ ทั้งก่อนและหลังการทดสอบ dissolution

**หมายเหตุ** หากศึกษาแคปซูลที่ผ่านการทำ dissolution แล้วต้องนำแคปซูลไปทำให้แห้งด้วยวิธี freeze dry และในการดูภาพตัดขวางต้องนำแคปซูลที่ผ่านการทำให้แห้งด้วยวิธี freeze dry มาหักในไนโตรเจนเหลว ก่อนนำมาศึกษาด้วย SEM

## 4. วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการทดลองต่างๆ ข้างต้น ด้วยสถิติ ANOVA

## บทที่ 4 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

### การขึ้นรูปยางพาราบน hard gelatin capsule

ในการเคลือบเปลือกแคปซูลที่ทำจากเจลาตินด้วยน้ำยางพาราโดยวิธี dipping การกลิ้งช่วยให้ผิวของ capsule ที่ขึ้นรูปเรียบขึ้น (ตารางที่ 1) แต่การกลิ้งจนกระทั่ง capsule แห่งสมบูรณ์อาจทำลายพื้นผิวของยางพาราได้และการบวมพองของตัว body อาจเกิดจากจุ่ม (dipping) นานเกินไปทำให้น้ำเข้าไปละลาย gelatin ได้มากขึ้น เนื่องจากเจลาตินเป็นสารที่ชอบน้ำและสามารถละลายน้ำได้ ดังนั้นการสัมผัสกับน้ำยางพาราจะทำให้เกิดการบวมพองของเปลือกแคปซูลนี้ได้ ทั้งนี้ควรนำวิธีที่ 3 ไปพัฒนาการขึ้นรูปด้วยเปลี่ยนแปลงเวลาในการจุ่มเพื่อลดการบวมพอง

ตารางที่ 1 ลักษณะภายนอกของ capsule จากการเคลือบเปลือกแคปซูลเจลาตินด้วยน้ำยางพาราด้วยเทคนิคที่ต่างกัน

เทคนิคการเป่าให้แห้ง	ลักษณะภายนอกของ capsule
วิธี 1	สีขาวอมเหลืองขุ่น, ผิวขรุขระมีฝ้าขาว, ตัว body บวมพองมาก, capsule หดตัวมาก
วิธี 2	สีขาวอมเหลืองขุ่น, ผิวเรียบขึ้นแต่ยังมีรอยแตก, ตัว body บวมพองลดลง, capsule หดตัว
วิธี 3	สีขาวอมเหลืองขุ่น, ผิวเรียบ, ตัว body บวมพองลดลง, capsule หดตัวน้อยกว่า 2 วิธีข้างต้น

ระยะเวลาในการจุ่มมีผลต่อการบวมพองของ capsule ภายหลังจากการขึ้นรูป โดยการใช้เวลายาวนานมากจะยิ่งทำให้เกิดการบวมพองเพิ่มขึ้น เนื่องจากอาจเกิดจากน้ำสามารถเข้าไปละลาย gelatin ได้มากขึ้นนั่นเองดังแสดงในตารางที่ 2 ดังนั้นในการเคลือบในครั้งต่อมาจึงเลือกใช้เวลาในการจุ่ม 15 วินาที

ตารางที่ 2 ลักษณะภายนอกของ capsule จากการเปลี่ยนแปลงเวลาจุ่มในการเคลือบเปลือกแคปซูลเจลาตินด้วยน้ำยางพารา

เวลาในการจุ่ม (วินาที)	ลักษณะภายนอกของ capsule
15	สีขาวอมเหลืองขุ่น, ผิวเรียบเนียน, ตัว body บวมพองเล็กน้อย, capsule หดตัวน้อยที่สุด
30	สีขาวอมเหลืองขุ่น, ผิวเรียบเนียน, ตัว body บวมพองใกล้เคียงกับ 15 วินาที, capsule หดตัว ใกล้เคียงกับ 15 วินาที
45	สีขาวอมเหลืองขุ่น, ผิวเรียบเนียน, ตัว body บวมพอง, capsule หดตัวมากกว่า 2 วิธีข้างต้น
60	สีขาวอมเหลืองขุ่น, ผิวเรียบเนียน, ตัว body บวมพองใกล้เคียงกับ 45 วินาที, capsule หดตัวใกล้เคียงกับ 45 วินาที

**การเติม sodium bicarbonate, ammonium carbonate และ camphor**

จากการทดลองเคลือบยางพาราบนแคปซูลโดยใช้น้ำยาง พบว่าแคปซูลที่เคลือบมีลักษณะผิวอ่อนนุ่มมีความยืดหยุ่น แต่เมื่อทิ้งไว้จะมีลักษณะค่อยๆ แข็งขึ้น ส่วนลักษณะของแคปซูลที่เคลือบด้วยยางพาราผสม  $\text{NaHCO}_3$  พบว่ามีผิวขรุขระมากกว่า ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2 ลักษณะของแคปซูลที่เคลือบด้วยยางพาราผสม camphor พบว่ามีเม็ดเล็กๆ กระจายติดบริเวณผิวของแคปซูล แต่เมื่อนำไปอบที่อุณหภูมิ  $50^\circ\text{C}$  เวลา 2 ชั่วโมง จะเห็นลักษณะผิวที่เรียบขึ้นเนื่องจาก camphor บริเวณผิวของแคปซูลเมื่อโดนความร้อนจะเกิดการระเหิดออกไป สังเกตลักษณะได้จากรูปที่ 3 อย่างไรก็ตามสภาพภายนอกยังมีความขรุขระอยู่ให้เห็น



รูปที่ 1 ลักษณะภายนอกของเปลือก hard gelatin capsule, และเปลือก hard gelatin capsule ที่เคลือบด้วยน้ำยางเข้มข้น และเปลือกแคปซูล hard gelatin capsule ที่เคลือบด้วยน้ำยางเข้มข้นที่เติม sodium bicarbonate (ซ้ายไปขวา)

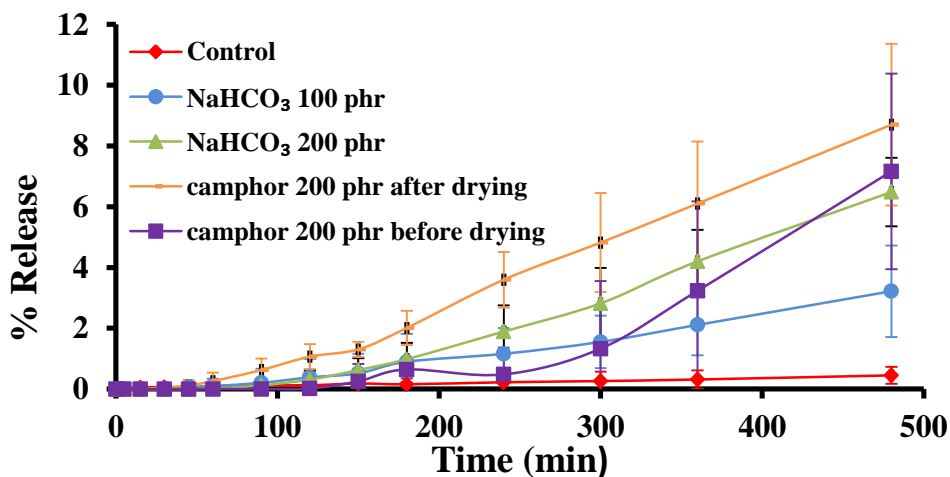
Hard gelatin capsule	NR coated capsule	$\text{NaHCO}_3$ added NR capsule
		

รูป 2 ลักษณะภายนอกของเปลือก hard gelatin capsule, และเปลือก hard gelatin capsule ที่เคลือบด้วยน้ำยางเข้มข้น และเปลือกแคปซูล hard gelatin capsule ที่เคลือบด้วยน้ำยางเข้มข้นที่เติม sodium bicarbonate (ซ้ายไปขวา)



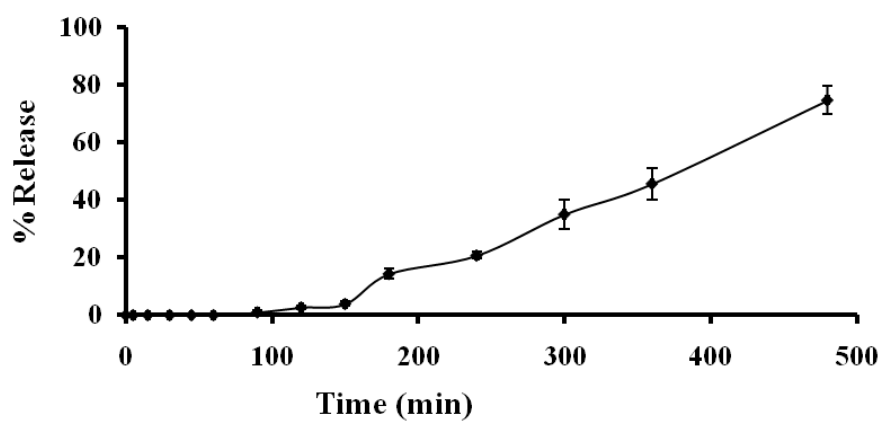
รูป 3 ลักษณะภายนอกของเปลือก hard gelatin capsule ที่เคลือบด้วยน้ำยางที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% ที่เติม camphor 200phr ก่อนนำไปอบที่  $50^\circ\text{C}$  เวลา 2 ชั่วโมง และเปลือก hard gelatin capsule ที่เคลือบด้วยน้ำยางเข้มข้นที่เติม camphor 200 phr หลังนำไปอบที่  $50^\circ\text{C}$  เวลา 2 ชั่วโมง (ซ้ายไปขวา)

เมื่อนำแคปซูลแบบต่างๆ มาทดสอบการปลดปล่อยยาโปรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ โดยการทดสอบในสารละลาย HCl buffer pH 1.2 ซึ่งเลียนแบบสภาพของเหลวในกระเพาะอาหารที่ความเร็วรอบ 100 rpm อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 8 ชม จากการทดสอบการปลดปล่อยยาของแคปซูลที่ไม่ได้เคลือบพบว่าการปลดปล่อยยาออกมาทั้งหมดภายในเวลาน้อยกว่า 5 นาที ส่วนการปลดปล่อยของแคปซูลที่เคลือบผิวแคปซูลด้วยยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w เมื่อเวลาผ่านไป 8 ชั่วโมง พบว่าการปลดปล่อยยาโปรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ออกมาน้อยกว่า 1% เนื่องจากยางพารามีความพรุนที่น้อยมาก ส่วนการปลดปล่อยยาของแคปซูลที่เคลือบด้วยยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ NaHCO<sub>3</sub> จำนวน 100 phr พบว่าการปลดปล่อยเพิ่มขึ้นโดยเมื่อผ่านไป 8 ชม พบว่าการปลดปล่อยประมาณ 3 ถึง 4% เมื่อเพิ่มปริมาณ NaHCO<sub>3</sub> เป็นจำนวน 200 phr พบว่าการปลดปล่อยยาได้เพิ่มขึ้นเป็น 6 ถึง 7% แสดงว่าจำนวนของ NaHCO<sub>3</sub> มีผลต่อการปลดปล่อยของยา อย่างไรก็ตามยังมีการปลดปล่อยยาที่ต่ำมาก ส่วนการปลดปล่อยยาของแคปซูลที่เคลือบด้วยยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ camphor จำนวน 200 phr พบว่าก่อนนำไปอบมีปลดปล่อย 7% ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับแคปซูลที่เคลือบด้วยยางพาราผสมกับ NaHCO<sub>3</sub> จำนวน 200phr และการปลดปล่อยยาของแคปซูลที่เคลือบด้วยยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ camphor จำนวน 200phr หลังอบที่อุณหภูมิ 50 °C เวลา 2 ชั่วโมง พบว่าการปลดปล่อย 8 ถึง 9% แสดงว่าการอบเพื่อระเหิด camphor ช่วยให้การปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้นได้ เมื่อทำการเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาของแคปซูลแต่ละแบบ พบว่าการเคลือบด้วยยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w มีการปลดปล่อยยาน้อยมาก และเมื่อเติม NaHCO<sub>3</sub> มีผลทำให้ยางพารามีความพรุนมากขึ้นทำให้ยาปลดปล่อยได้มากขึ้น และเมื่อเพิ่มปริมาณ NaHCO<sub>3</sub> จะช่วยให้มีการปลดปล่อยเพิ่มขึ้น ส่วนยางพาราเมื่อผสม camphor แล้วนำมาเคลือบแคปซูลเมื่อ camphor ระเหิดออกไปจะทำให้เกิดช่องว่างในการผ่านของยาได้ โดยพบว่าถ้านำไปอบที่อุณหภูมิ 50 °C เวลา 2 ชั่วโมงจะทำให้มีการปลดปล่อยยาที่ดีขึ้น (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การปลดปล่อยยาโปรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์จากแคปซูลที่เคลือบด้วยยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w, ยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ NaHCO<sub>3</sub> จำนวน 100 phr, ยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ NaHCO<sub>3</sub> จำนวน 200 phr, ยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ camphor จำนวน 200 phr ก่อนอบ, ยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ camphor จำนวน 200 phr หลังอบ

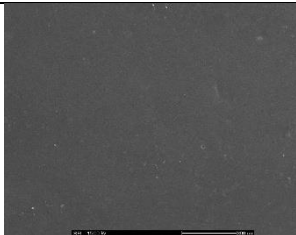
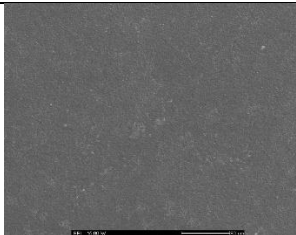
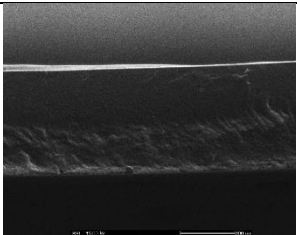
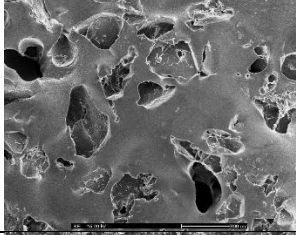
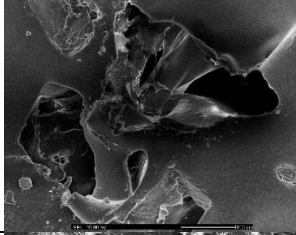
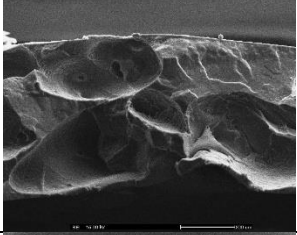
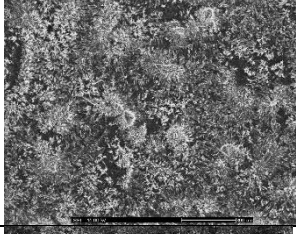
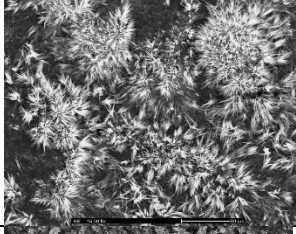
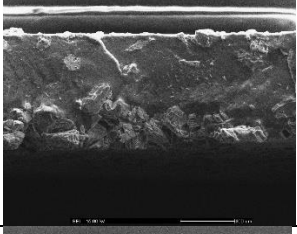
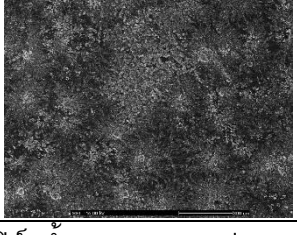
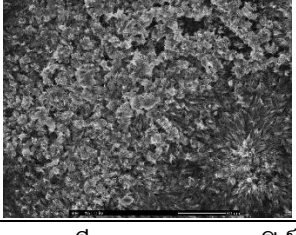
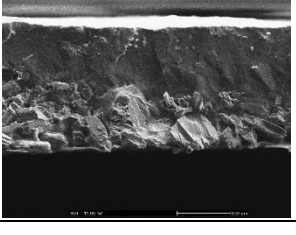
การทดลองเคลือบแคปซูลด้วย ยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30 % w/w ผสม Ammonium carbonate จำนวน 100 phr และ 200 phr พบว่าเมื่อทำการเติม Ammonium carbonate ที่บดละเอียดลงในยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30 % w/w จะเกิดการจับตัวกันเป็นก้อนที่ไม่สามารถละลายได้จึงไม่อาจนำมาใช้ได้ นอกจากนี้ทำการปรับเปลี่ยนสูตรน้ำยางที่ใช้สำหรับการเคลือบแคปซูล จากที่กำหนดให้ยางพาราที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30 % w/w เปลี่ยนให้เป็นน้ำยางที่มีเนื้อยางพาราผสมกับ  $\text{NaHCO}_3$  จำนวน 100 phr มีความเข้มข้นรวม 30% w/w เมื่อนำมาทดลองการปลดปล่อยยาพบว่าสามารถปลดปล่อยยาได้ถึง 70 % ดังที่แสดงในรูปที่ 5 เนื่องจากปริมาณของเนื้อยางมีจำนวนลดลงมากทำให้ film ที่เคลือบมีความบางลง จนทำให้ยาสามารถปลดปล่อยออกมาได้มากขึ้นอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามพบว่าระบบทำให้ยาปลดปล่อยได้ไม่หมด



รูปที่ 5 การปลดปล่อยยาจาก hard gelatin capsule เบอร์ 0 ที่ใส่ยา Propranolol HCl ที่เคลือบผิวแคปซูลด้วยยางพาราผสมกับ  $\text{NaHCO}_3$  จำนวน 100 phr มีความเข้มข้นของแข็งรวม 30% w/w

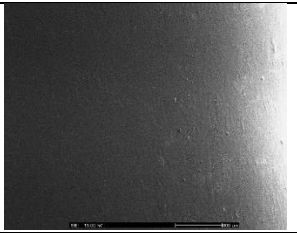
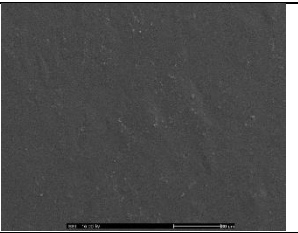
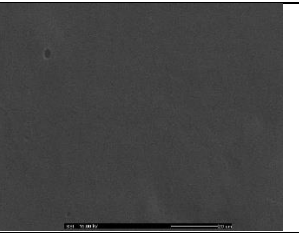
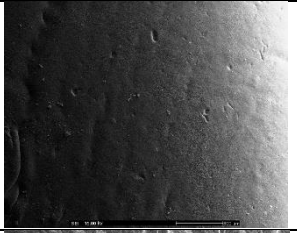
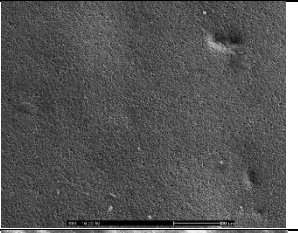
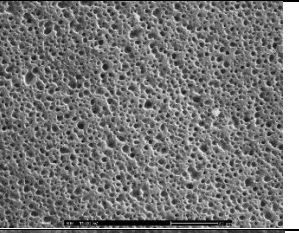
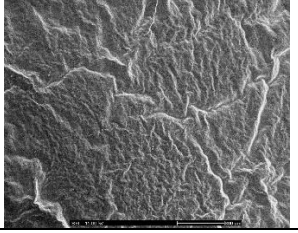
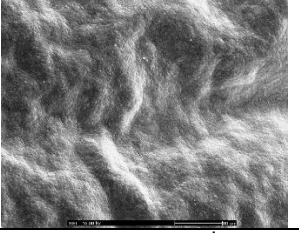
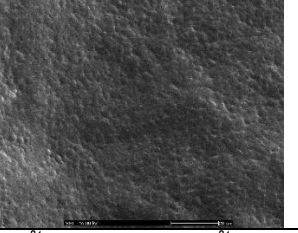
สภาพฟิล์มที่นำสูตรเคลือบมาระเหยแห้งบน petri dish และศึกษาด้วย SEM (รูปที่ 6) พบว่าฟิล์มจากน้ำยางเปล่านั้นมีลักษณะเรียบและไม่ปรากฏช่องว่างใดๆ ในส่วนภาพตัดขวาง ส่วนการเติมการบูรจะปรากฏเป็นช่องว่างขนาดใหญ่และรูทรงช่องว่างในเนื้อฟิล์มไม่แน่นอน และมีช่องว่างขนาดใหญ่ภายในเนื้อฟิล์มด้วย ซึ่งเนื่องจากการระเหยของการบูรระหว่างการอบแห้งเพื่อเตรียมแผ่นฟิล์ม ส่วนการเตรียมโดยการ sodium bicarbonate พบว่าผิวฟิล์มมีผลึกสารปรากฏด้วยโดยกระจายโดยทั่วไปบนพื้นผิว ซึ่งผลึกของ sodium bicarbonate จะแทรกตัวในเนื้อฟิล์มเพราะระบบยังไม่ได้สัมผัสตัวกลางที่เป็นกรดจึงยังยังรูปและแทรกตัวในฟิล์มทั้งสองระดับปริมาณความเข้มข้นของ sodium bicarbonate ที่ใช้



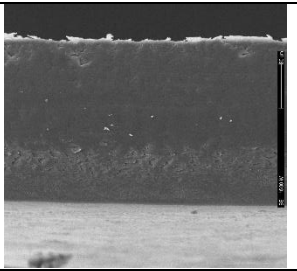
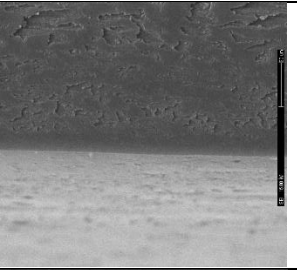
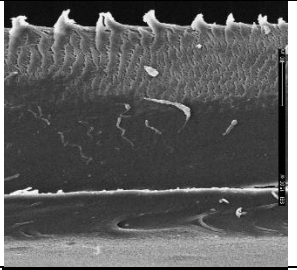
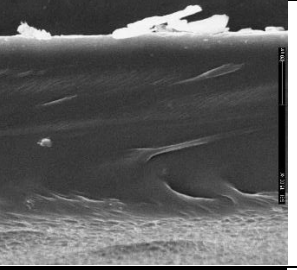
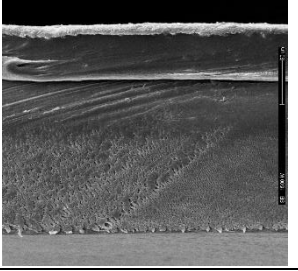
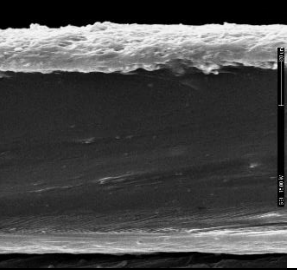
	75X	250X	75X (cross section)
NR			
ยางพารา 30% w/w +camphor 200 phr			
ยางพารา 30% w/w + NaHCO <sub>3</sub> 100 phr			
ยางพารา 30% w/w + NaHCO <sub>3</sub> 200 phr			

รูปที่ 6 ภาพ SEM ของฟิล์มน้ำยางพาราสูตรต่างๆ หลังการเตรียมจากการลอกฟิล์ม

รูปที่ 7 และ 8 เป็นภาพ SEM ของพื้นผิวและภาพตัดขวางของเปลือกแคปซูลเจลาติน และเปลือกแคปซูลเจลาตินที่เคลือบด้วยน้ำยาง 30% และน้ำยางยางพารา 30% w/w + NaHCO<sub>3</sub> 100 phr พบว่าพื้นผิวเปลือกแคปซูลเจลาตินมีลักษณะเรียบ ส่วนพื้นผิวที่เคลือบด้วยน้ำยางเมื่อสังเกตที่กำลังขยายสูงๆจะปรากฏรูพรุนอย่างสม่ำเสมอบนพื้นผิว ส่วนพื้นผิวที่เคลือบด้วยน้ำยางที่เติม sodium bicarbonate มีพื้นผิวที่ค่อนข้างขรุขระ อย่างไรก็ตามไม่พบรูพรุนที่ชัดเจนที่พื้นผิว และเนื้อในภาพตัดขวางไม่พบรูพรุนที่ชัดเจนปรากฏให้เห็น

	25X	250X	1000X
เปลือกแคปซูลเจลาติน			
เปลือกแคปซูลเจลาติน ที่เคลือบด้วยยางพารา 30% w/w			
เปลือกแคปซูลเจลาติน ที่เคลือบด้วยยางพารา 30% w/w + NaHCO3 100 phr			

รูปที่ 7 ภาพ SEM ของเปลือกแคปซูลเจลาติน และเปลือกแคปซูลเจลาตินที่เคลือบด้วยน้ำยาง 30% และน้ำยาง ยางพารา 30% w/w + NaHCO3 100 phr

	250X	1000X
เปลือกแคปซูลเจลาติน		
เปลือกแคปซูลเจลาตินที่ เคลือบด้วยยางพารา 30% w/w		
เปลือกแคปซูลเจลาตินที่ เคลือบด้วยยางพารา 30% w/w + NaHCO3 100 phr		

รูปที่ 8 ภาพ SEM ส่วน cross section ของเปลือกแคปซูลเจลาติน และเปลือกแคปซูลเจลาตินที่เคลือบด้วยน้ำ ยาง 30% และน้ำยาง ยางพารา 30% w/w + NaHCO3 100 phr

เมื่อนำเปลือกแคปซูลที่ได้หลังจากการทดสอบยาปลดปล่อยยาเป็นเวลา 8 ชม เพื่อดูลักษณะพื้นผิวผ่านเครื่อง SEM ดังที่แสดงในรูปที่ 9 จะเห็นได้ว่า capsule เปล่ามีลักษณะผิวที่เรียบ, น้ำยาที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ camphor จำนวน 200 phr เห็นมีลักษณะที่ขรุขระและรูที่เกิดจากการระเหยแต่สามารถควบคุมขนาดได้ยากทำให้เกิดเห็นรูที่มีขนาดแตกต่างกันทำให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ยาก การใช้ camphor ในการก่อช่องว่างเพื่อให้เม็ดยาที่มีความพรุนเพื่อส่งเสริมให้น้ำซึมเข้าสู่เม็ดยาโดยเร็วและทำให้เม็ดยาแตกตัวได้เร็วนั้นอาจทำได้ง่ายกว่า (14-17) การใช้น้ำยาที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ  $\text{NaHCO}_3$  จำนวน 100 phr เห็นรูขนาดเล็ก ส่งผลให้ยาไม่สามารถปลดปล่อยออกมาได้ในปริมาณมาก การใช้น้ำยาที่มีความเข้มข้นของเนื้อยาง 30% w/w ผสมกับ  $\text{NaHCO}_3$  จำนวน 200 phr เห็นรูขนาดใหญ่กระจายทั่วพื้นผิว ทำให้สามารถปลดปล่อยยาได้มากกว่าการเติม  $\text{NaHCO}_3$  จำนวน 100 phr อย่างไรก็ตามระบบทำให้ยาปลดปล่อยได้ไม่หมด ทางผู้วิจัยจึงได้ทดสอบโดยเปลี่ยนมาศึกษาผลการละลายของเจลาคินจากฟิล์มยางพาราในการศึกษาต่อไป

	25X	250X	1000X
Capsuleเปล่า			
ยางพารา 30% w/w + camphor 200 phr			
ยางพารา 30% w/w + $\text{NaHCO}_3$ 100 phr			
ยางพารา 30% w/w + $\text{NaHCO}_3$ 200 phr			

รูปที่ 9 ภาพ SEM ของเปลือกแคปซูลที่เคลือบด้วยน้ำยาพาราสูตรต่างๆ หลังทำ dissolution 8 ชม

จากการประมวลผลข้างต้นซึ่งมีข้อจำกัดในการเพิ่มการปลดปล่อยยาจากแคปซูล และน้ำยาดังกล่าวแม้จะนำมาเป็นสูตรในการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลได้ แต่แคปซูลที่ได้ยังมีความอ่อนตัวสูง ดังนั้นผู้วิจัยได้ศึกษาข้อมูลและลองทดสอบความเป็นไปได้ในการใช้เจลาคินมาร่วมในการขึ้นรูปเปลือกแคปซูล โดยมีการศึกษาตามขั้นตอนต่างๆ ดังนี้

## ผลการประเมินการใช้ยางพาราร่วมกับเจลาตินในการเตรียมเป็นฟิล์มและเปลือกแคปซูล

### การดูดซับน้ำ (Water sorption)

ทางผู้วิจัยจึงได้ทดสอบโดยเปลี่ยนมาศึกษาผลการละลายของเจลาตินจากฟิล์มยางพาราในการศึกษาต่อไป ฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin (G) ความเข้มข้น 50 %w/v ในสารละลาย natural rubber (NR) ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ จากผลการทดสอบหาปริมาณร้อยละการดูดซับน้ำของแผ่นฟิล์ม พบว่าฟิล์มยางพารามีร้อยละการดูดซับตัวกลางน้อยที่สุดทั้งใน HCl buffer pH 1.2, Phosphate buffer pH 6.8 และในน้ำ โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 6.40±1.02, 5.00±0.53 และ 10.84±2.16% ของน้ำหนักแผ่นยางเริ่มต้นตามลำดับ และเมื่อทดสอบแผ่นฟิล์มยางพาราที่ผสมกับเจลาตินในอัตราส่วนต่าง ๆ พบว่าปริมาณร้อยละของการดูดซับตัวกลางเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของเจลาตินที่เพิ่มขึ้นดังแสดงในตารางที่ 3 ทั้งนี้เนื่องจากเจลาตินเป็นสารที่มีคุณสมบัติที่ชอบน้ำทำให้โมเลกุลของน้ำถูกดูดซับไว้ที่ผิวของแผ่นฟิล์มยางพาราได้เพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของเจลาตินที่ผสมในแผ่นฟิล์ม โดยเมื่อทำการเปรียบเทียบร้อยละการดูดซับน้ำในตัวกลางที่มีค่า pH แตกต่างกัน พบว่า ตัวกลางที่ให้ร้อยละของการดูดซับน้ำสูงที่สุด คือ น้ำดังแสดงในตารางที่ 3 อาจเนื่องมาจากเจลาตินที่อยู่ในเนื้อสารผสมเกิดการไฮเดรชันได้อิสระในน้ำมากกว่าในตัวกลางอื่นที่มีอิออนอยู่ สำหรับฟิล์มที่เตรียมแบบ Prevulcanized ซึ่งมี NR:Gelatin 6:4 โดยไม่ได้เติมตัวเร่ง มีการดูดซับตัวกลางลดลงในทุกตัวกลาง โดยน่าจะเป็นผลจากการเชื่อมสายโซ่ของยางพาราที่แน่นขึ้น

ตารางที่ 3 การดูดซับตัวกลางชนิดต่าง ๆ ของแผ่นฟิล์มยางพาราและเจลาตินที่สัดส่วนต่าง ๆ กัน (n=3)

Film (NR:Gelatin)	Medium	% Water sorption ± SD
NR	HCl buffer pH 1.2	6.40 ± 1.02
	Phosphate buffer pH6.8	5.00 ± 0.53
	Water	10.84 ± 2.16
7:3	HCl buffer pH 1.2	48.55 ± 6.66
	Phosphate buffer pH6.8	44.56 ± 2.09
	Water	53.66 ± 2.57
6:4	HCl buffer pH 1.2	124.93 ± 5.60
	Phosphate buffer pH6.8	127.26 ± 2.64
	Water	135.68 ± 3.60
5:5	HCl buffer pH 1.2	148.49 ± 8.77
	Phosphate buffer pH6.8	206.34 ± 2.40
	Water	106.32 ± 7.94
4:6	HCl buffer pH 1.2	174.17 ± 15.60
	Phosphate buffer pH6.8	133.08 ± 22.92
	Water	292.48 ± 18.11
3:7	HCl buffer pH 1.2	103.22 ± 18.01
	Phosphate buffer pH6.8	296.83 ± 8.21
	Water	660.35 ± 51.04
Prevulcanized 6:4	HCl buffer pH 1.2	71.05 ± 6.42
	Phosphate buffer pH6.8	82.39 ± 1.73
	Water	98.52 ± 4.56

### การเปลี่ยนแปลงขนาดของแผ่นฟิล์ม (Dimension change)

นอกเหนือจากการพิจารณาการดูดซึบตัวกลาง ยังสามารถศึกษาความชอบตัวกลางได้จากการเปลี่ยนแปลงขนาดหลังการแช่ในตัวกลางต่างๆ จากผลการทดสอบหาปริมาณร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดของแผ่นฟิล์ม พบว่าฟิล์มยางพารามีร้อยละของการเปลี่ยนแปลงขนาดน้อยที่สุดทั้งใน HCl buffer pH 1.2, Phosphate buffer pH 6.8 และในน้ำโดยเฉลี่ยอยู่ที่  $1.09 \pm 0.78$ ,  $3.95 \pm 2.79$  และ  $23.91 \pm 8.89$  % ของขนาดแผ่นยางเริ่มต้นตามลำดับ เมื่อทดสอบแผ่นฟิล์มยางพาราที่ผสมกับเจลาตินในอัตราส่วนต่างๆ พบว่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของเจลาตินที่เพิ่มขึ้นดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งเหตุผลประกอบดังแจ้งในกรณีการดูดซึบตัวกลางแล้ว ส่วนการ prevacanzation มีผลลดการเปลี่ยนแปลงขนาดในตัวกลางต่างๆ อย่างชัดเจน ยกเว้นใน phosphate buffer pH 6.8

ตารางที่ 4 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดของแผ่นฟิล์มในตัวกลางชนิดต่าง ๆ ของแผ่นฟิล์มที่มีส่วนผสมของยางพาราและเจลาตินที่สัดส่วนต่าง ๆ กัน (n=3)

Film (NR:Gelatin)	Medium	% Dimension change $\pm$ SD
NR	HCl buffer pH 1.2	$1.09 \pm 0.78$
	Phosphate buffer pH6.8	$3.95 \pm 2.79$
	Water	$23.91 \pm 8.89$
7:3	HCl buffer pH 1.2	$3.34 \pm 1.56$
	Phosphate buffer pH6.8	$27.31 \pm 5.65$
	Water	$22.56 \pm 9.21$
6:4	HCl buffer pH 1.2	$38.66 \pm 11.02$
	Phosphate buffer pH6.8	$15.92 \pm 1.78$
	Water	$72.06 \pm 3.29$
5:5	HCl buffer pH 1.2	$10.23 \pm 5.32$
	Phosphate buffer pH6.8	$92.09 \pm 8.85$
	Water	$51.78 \pm 5.94$
4:6	HCl buffer pH 1.2	$10.88 \pm 5.02$
	Phosphate buffer pH6.8	$13.17 \pm 9.37$
	Water	$134.94 \pm 9.45$
3:7	HCl buffer pH 1.2	$261.39 \pm 11.02$
	Phosphate buffer pH6.8	$547.10 \pm 153.47$
	Water	$694.68 \pm 188.21$
Prevulcanized 6:4	HCl buffer pH 1.2	$2.62 \pm 2.46$
	Phosphate buffer pH6.8	$39.19 \pm 4.79$
	Water	$44.96 \pm 5.53$

## การสูญเสียน้ำหนัก (Mass loss)

ยางพาราที่มีการกร่อนตัวจากการสูญเสียน้ำหนักจากการแช่ในตัวกลางน้อยมากคือประมาณ  $0.00 \pm 0.13\%$ ,  $0.15 \pm 0.09\%$  และ  $0.61 \pm 0.11\%$  ของน้ำหนักแผ่นยางเริ่มต้นในตัวกลาง HCl buffer pH 1.2, Phosphate buffer pH 6.8 และในน้ำตามลำดับ เมื่อทดสอบแผ่นฟิล์มยางพาราที่ผสมกับเจลาตินในอัตราส่วนต่างๆ กัน พบว่าการกร่อนตัวเพิ่มขึ้นตามปริมาณเจลาตินที่เพิ่มขึ้นดังแสดงในตารางที่ 5 เนื่องจากแผ่นฟิล์มประกอบด้วยยางพาราที่มีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำกับเจลาตินที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีและมีความชอบน้ำสูงเมื่อนำแผ่นฟิล์มมาทดสอบหาการกร่อนตัวในน้ำจะทำให้เจลาตินละลายออกจากแผ่นฟิล์ม น้ำหนักของแผ่นฟิล์มหลังการทดสอบจึงลดลงตามสัดส่วนของเจลาติน เมื่อทำการเปรียบเทียบร้อยละการสูญเสียน้ำหนักในตัวกลางที่มีค่า pH แตกต่างกัน พบว่า แผ่นฟิล์มที่ทดสอบใน buffer pH 1.2 จะมีร้อยละการสูญเสียน้ำหนักมากที่สุดดังแสดงในตารางที่ 5 เนื่องมาจากโครงสร้างของเจลาตินประกอบด้วยกรดอะมิโนหลากหลายชนิดซึ่งสามารถถูกเร่งการทำลายด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิสในตัวกลางที่เป็น strong acid solution ที่มีค่า pH ต่ำกว่า 2 หรือตัวกลาง strong alkaline solution ที่มีค่า pH สูงกว่า 10.0 แผ่นฟิล์มจึงเกิดการกร่อนตัวมากกว่าแผ่นฟิล์มที่ทดสอบใน buffer pH 6.8 และน้ำ ตามลำดับ

**ตารางที่ 5** ร้อยละการสูญเสียน้ำหนักในตัวกลางชนิดต่าง ๆ ของแผ่นฟิล์มมีส่วนผสมของยางพาราและเจลาตินที่สัดส่วนต่าง ๆ กัน (n=3)

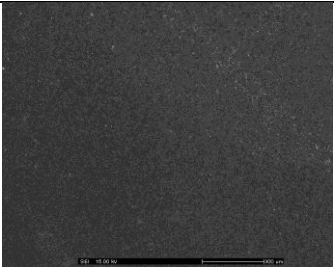
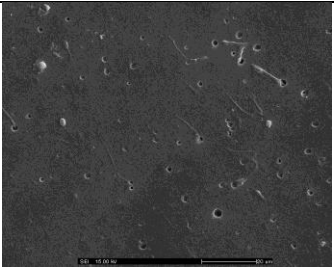
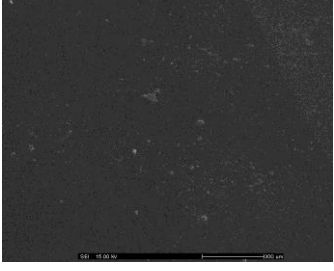
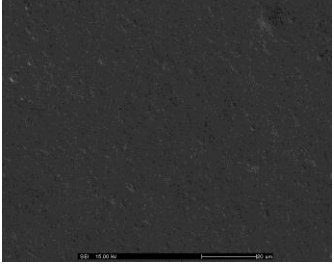
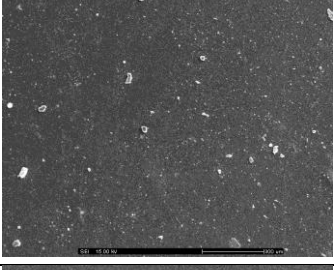
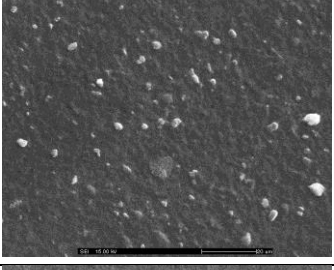
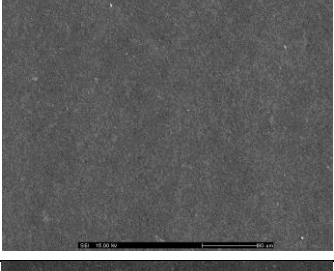
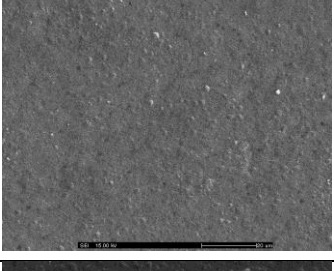
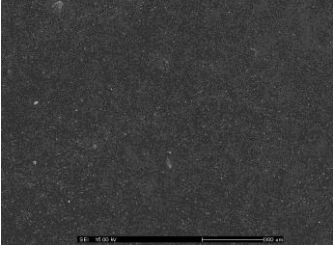
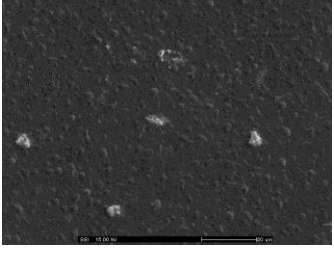
Film (NR:Gelatin)	Medium	% mass loss $\pm$ SD
NR	HCl buffer pH 1.2	$0.00 \pm 0.13$
	Phosphate buffer pH6.8	$0.15 \pm 0.09$
	Water	$0.61 \pm 0.11$
7:3	HCl buffer pH 1.2	$20.38 \pm 3.74$
	Phosphate buffer pH6.8	$13.78 \pm 0.88$
	Water	$8.48 \pm 0.58$
6:4	HCl buffer pH 1.2	$26.77 \pm 4.55$
	Phosphate buffer pH6.8	$15.63 \pm 0.63$
	Water	$14.45 \pm 0.51$
5:5	HCl buffer pH 1.2	$45.30 \pm 0.38$
	Phosphate buffer pH 6.8	$22.23 \pm 0.19$
	Water	$17.77 \pm 0.44$
4:6	HCl buffer pH 1.2	$53.60 \pm 1.40$
	Phosphate buffer pH6.8	$52.31 \pm 2.56$
	Water	$24.27 \pm 4.47$
3:7	HCl buffer pH 1.2	$59.31 \pm 0.27$
	Phosphate buffer pH6.8	$40.21 \pm 6.05$
	Water	$35.36 \pm 0.85$
Pre-vulcanized 6:4	HCl buffer pH 1.2	$33.27 \pm 0.18$
	Phosphate buffer pH6.8	$15.20 \pm 0.06$
	Water	$13.90 \pm 0.62$

## ลักษณะพื้นผิวฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin

เมื่อนำฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin (G) ความเข้มข้น 50 %w/v ในสารละลาย natural rubber (NR) ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ กันมาวิเคราะห์พื้นผิวด้วย SEM ดังแสดงในรูปที่ 9 พบว่าพื้นผิวของฟิล์มยางพารา (control) ก่อนทดสอบลักษณะของฟิล์มในตัวอย่างที่มี pH แตกต่างกันมีลักษณะเรียบและมีรูพรุนที่พื้นผิวเพียงเล็กน้อย ซึ่งอาจเกิดจากขั้นตอนการเตรียมฟิล์มจากการนำแผ่นฟิล์มไปอบให้แห้งใน hot air oven เพื่อให้แอมโมเนียที่ผสมใน NR ระเหยออกไปอาจทำให้เกิดฟองอากาศขึ้น เมื่อแผ่นฟิล์มแห้งแล้วจึงเกิดรูพรุนเล็กน้อยบนพื้นผิว เมื่อผสม gelatin ปริมาณมากขึ้นพื้นผิวมีลักษณะเป็นปุ่มนูน ขรุขระมากขึ้น ซึ่งเกิดจากการที่ gelatin ซึ่งมีความชอบน้ำสูงบางส่วนแยกตัวออกมาจากยางพาราที่ไม่ชอบน้ำ ดังนั้นฟิล์มที่มีปริมาณเจลาตินสูง ๆ จึงไม่เหมาะสมต่อการนำมาขึ้นรูปเป็นเปลือกแคปซูล

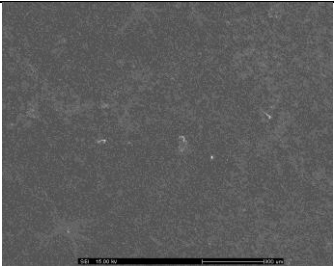
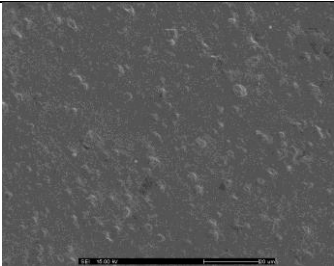
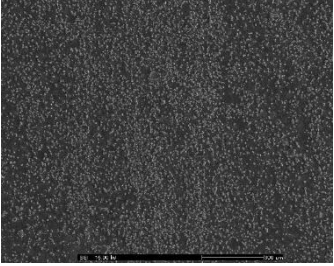
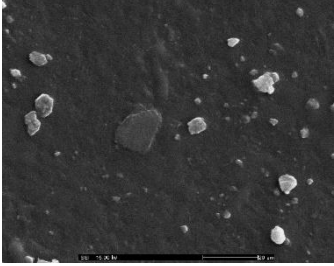
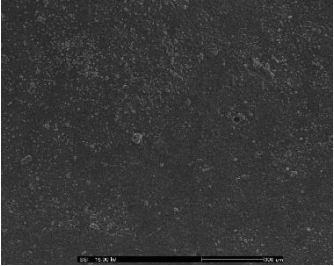
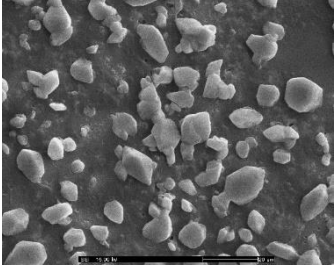
จากการศึกษาลักษณะของแผ่นฟิล์มหลังทดสอบในตัวอย่างที่มีค่า pH แตกต่างกันเพื่อจำลองสภาวะในร่างกายโดย สารละลาย pH 1.2 จำลองสภาวะกรดในกระเพาะอาหาร, สารละลาย pH 6.8 จำลองสภาวะ pH ในลำไส้ และน้ำ จำลองสภาวะการละลายในน้ำของแผ่นฟิล์ม ดังแสดงในรูปที่ 10 พบว่าฟิล์มยางพาราจะไม่เกิดรูพรุนเพิ่มเติมจากแผ่นฟิล์มก่อนการทดสอบ และฟิล์มมีลักษณะเป็นรูพรุนมากขึ้นตามสัดส่วนที่เพิ่มขึ้นของ gelatin เมื่อเปรียบเทียบผลระหว่างตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบเพื่อดูรูพรุนที่เกิดขึ้นบนแผ่นฟิล์ม พบว่าในสารละลาย pH 1.2 ทำให้แผ่นฟิล์มเกิดรูพรุนมากที่สุด และน้ำทำให้แผ่นฟิล์มเกิดรูพรุนน้อยที่สุดเนื่องจาก gelatin สามารถถูกแรงการทำลายด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิสในตัวอย่าง strong acid solution ที่มีค่า pH ต่ำกว่า 2 หรือตัวอย่าง strong alkaline solution ที่มีค่า pH สูงกว่า 10.0 ดังนั้นแผ่นฟิล์มจึงเกิดรูพรุนมากกว่าแผ่นฟิล์มที่ทดสอบใน buffer pH 6.8 และน้ำ ตามลำดับ จากการพิจารณาผลในการประเมินแผ่นฟิล์มพบว่าอัตราส่วน ยางพารา : gelatin (6:4) เหมาะสมที่สุดที่จะนำมาเตรียมเปลือกแคปซูล เพื่อนำมาศึกษา SEM และการปลดปล่อยยาในขั้นตอนต่อไป

หลังจากคัดเลือกอัตราส่วนที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์มแล้วได้ทำการเตรียมแผ่นฟิล์มเพิ่มเติมอีก 2 ชนิด ได้แก่ Prevulcanized NR6 G4 ซึ่งเติม 50 %w/v Sulphur dispersion และ 50% w/v Zinc oxide เพื่อให้เกิดเป็นน้ำยางคงรูปโดยกำมะถัน (Sulphur prevulcanized natural rubber latex) และ Prevulcanized NR6 G4 ซึ่งเติม 50 %w/v Sulphur dispersion, 50 %w/v Zinc oxide, Butylatedhydroxytoluene (BHT), Sodium benzoate และตัวเร่งการเกิดปฏิกิริยาคือ Zinc diethyldithiocarbamate (ZDEC) ซึ่งการทำ Prevulcanized ยางเป็นเทคนิคในการเพิ่มความคงตัวของยางพาราในทางอุตสาหกรรม พบว่าก่อนการทดสอบแผ่นฟิล์ม Prevulcanized ทั้งแผ่นฟิล์มที่เติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยาในตัวอย่างทั้งสามชนิด แผ่นฟิล์มมีลักษณะเป็นผิวขรุขระจากการแยกตัวของเจลาตินมากกว่าแผ่นฟิล์มที่ไม่ได้ทำ Prevulcanized ในสูตรเดียวกัน เนื่องจากการทำ Prevulcanized ในยางพาราทำให้เกิด crosslinking ระหว่างพันธะของยางพารากับซัลเฟอร์ทำให้เจลาตินแทรกตัวระหว่างยางพาราได้น้อยลง เมื่อศึกษาแผ่นฟิล์มหลังทดสอบในตัวอย่างทั้งสามชนิดพบว่าฟิล์มยางพาราที่ผ่านการทำ Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งจะเกิดรูพรุนในตัวอย่างทั้งสามชนิดในปริมาณใกล้เคียงกันแต่น้อยกว่าแผ่นฟิล์มยางพาราที่ไม่ได้ทำ Prevulcanized ในสูตรเดียวกัน เนื่องจากยางพาราที่ผ่านการทำ Prevulcanized จะมีความคงรูปมากขึ้นจากการเกิด crosslinking ทำให้ยางพาราที่มีความยืดหยุ่นน้อยลงจึงเกิดรูพรุนขนาดเล็กและมีปริมาณน้อย

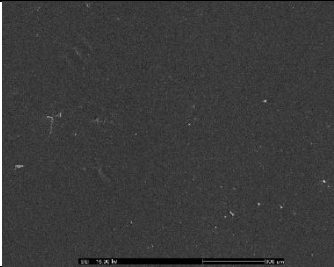
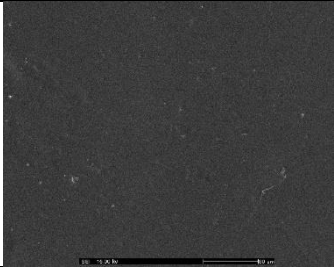
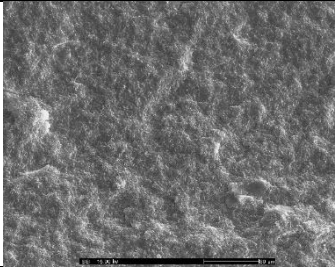
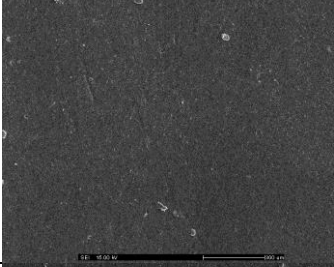
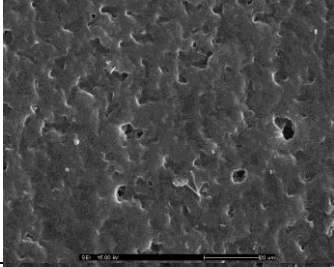
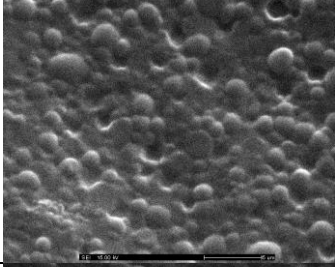
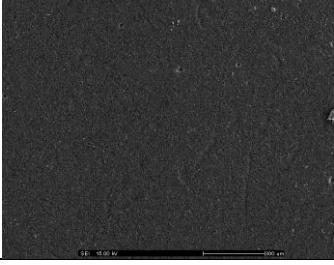
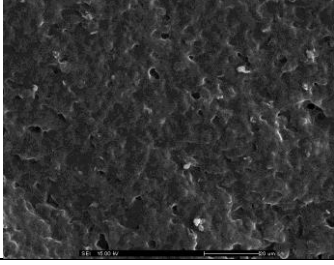
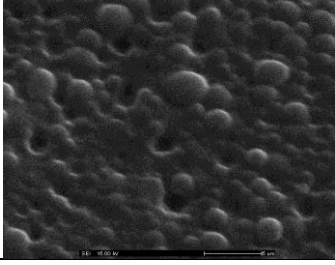
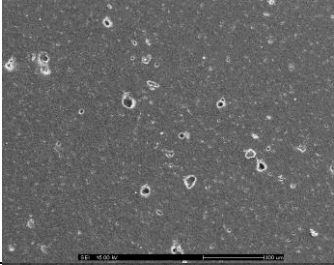
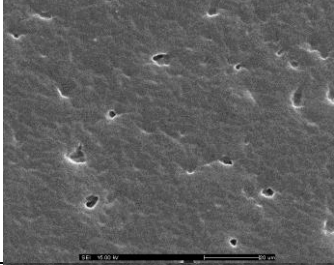
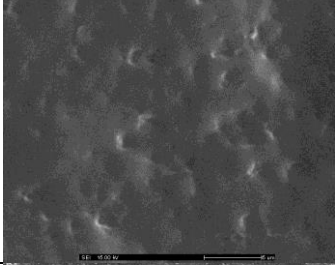
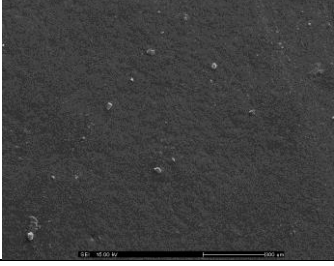
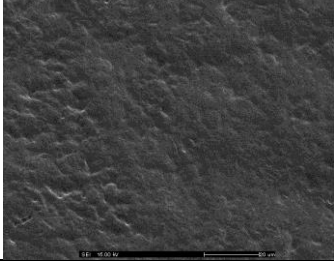
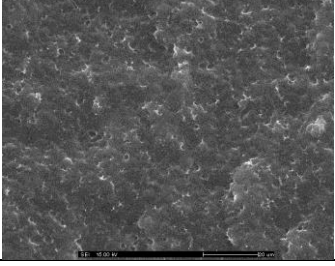
Film (NR : G)	75x	1000x
NR		
NR7 : G3		
NR6 : G4		
NR5 : G5		
NR4 : G6		

รูปที่ 9 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ NR : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ และแผ่นฟิล์ม Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) ในอัตราส่วน NR6:G4 ก่อนทำการทดสอบความเป็นรูพรุนในตัวกลางที่มีค่า pH แตกต่างกันที่กำลังขยาย 75x และ 1000x



Film (NR : G)	75 x	1000x
NR3 : G7		
Prevulcanized NR6 : G4		
Prevulcanized NR6 : G4 With ZDEC		

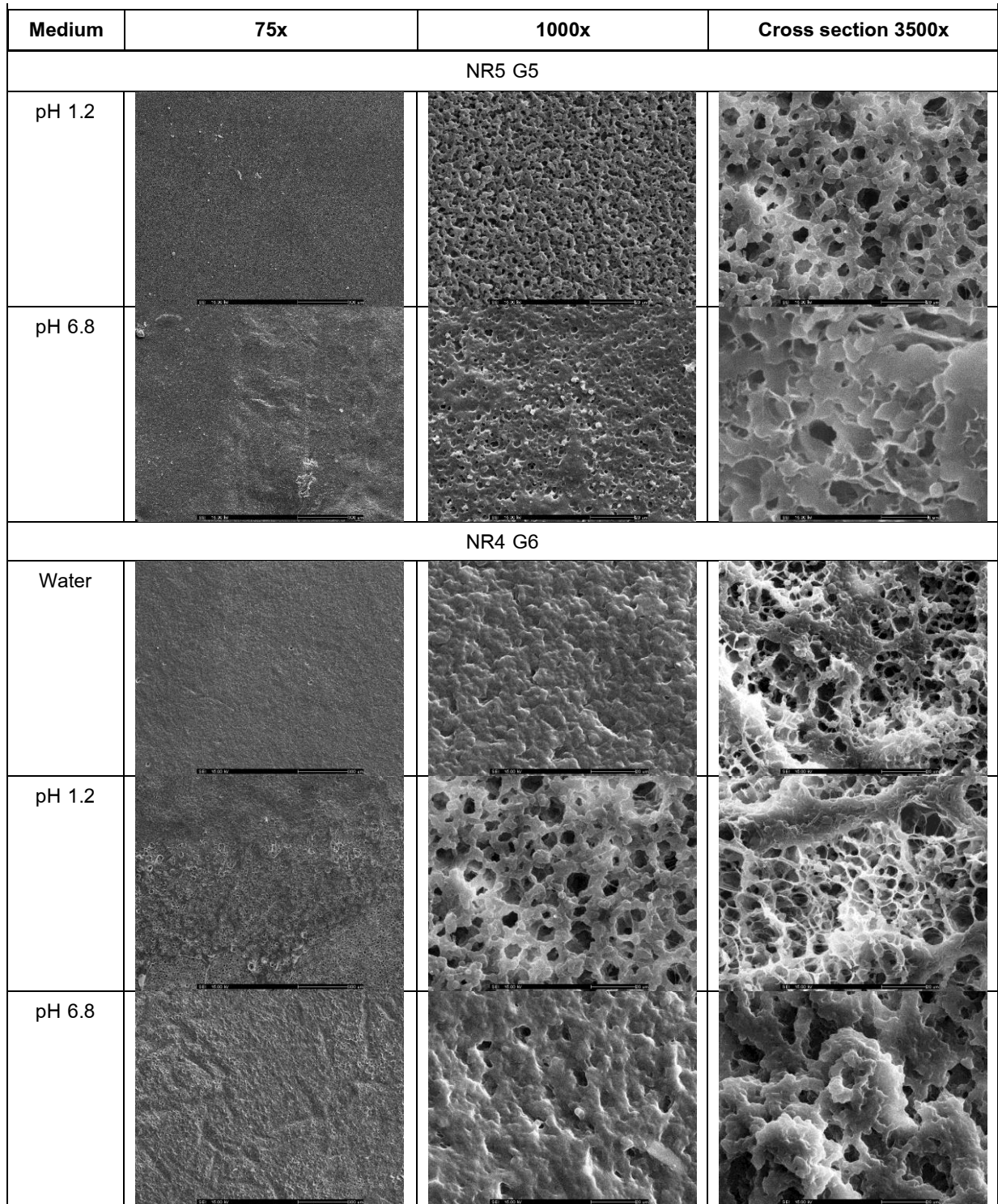
รูปที่ 9 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ NR : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ และแผ่นฟิล์ม Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) ในอัตราส่วน NR6:G4 ก่อนทำการทดสอบความเป็นรูพรุนในตัวอย่างที่มีค่า pH แตกต่างกันที่ กำลังขยาย 75x และ 1000x (ต่อเนื่อง)

Medium	75x	1000x	Cross section 3500x
NR			
Water			
pH 1.2			
pH 6.8			
NR7G3			
Water			
pH 1.2			

รูปที่ 10 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ และแผ่นฟิล์ม Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) หลังทำการทดสอบความเป็นรูพรุนในตัวกลางที่มีค่า pH ต่างกันที่กำลังขยาย 75x, 1000x และ cross section ที่ 3500x

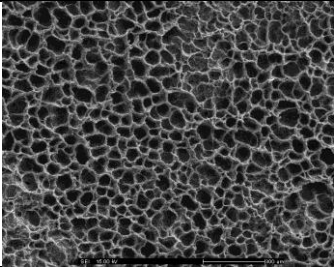
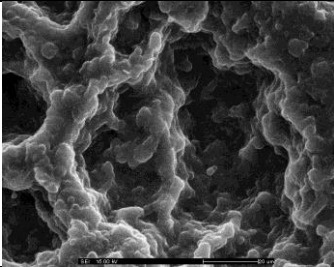
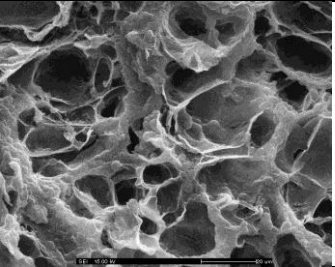
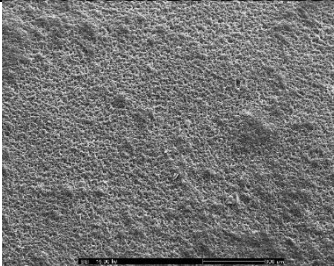
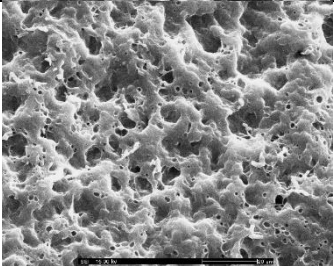
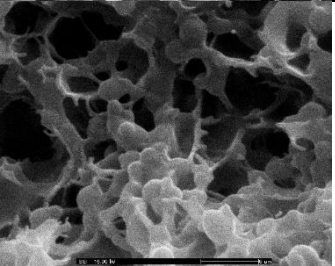
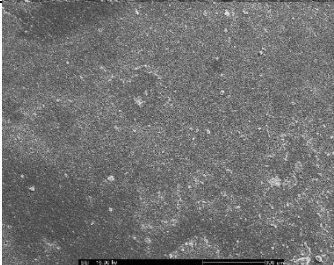
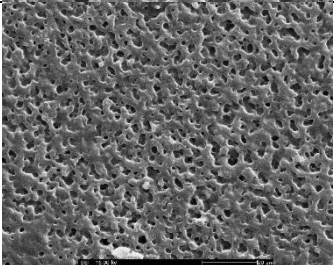
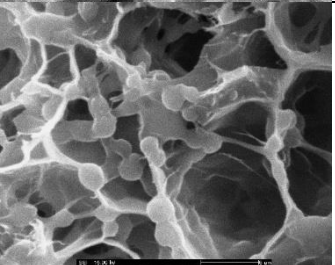
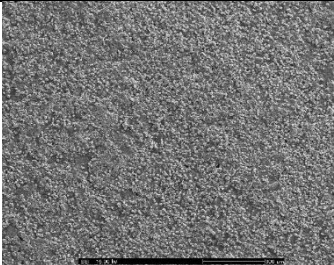
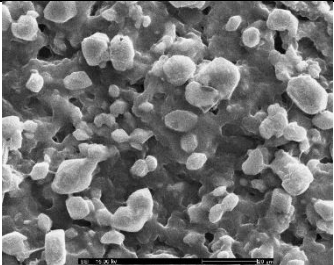
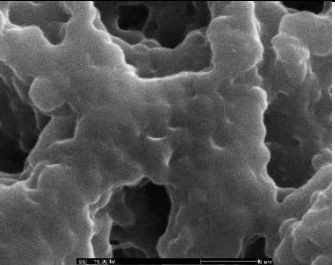
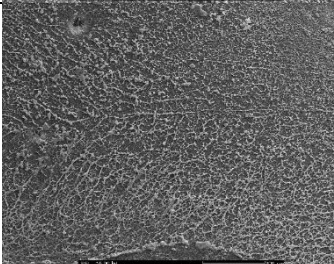
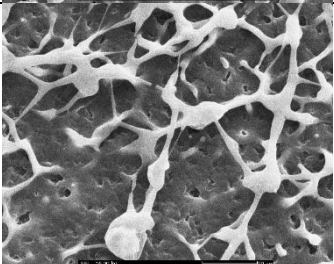
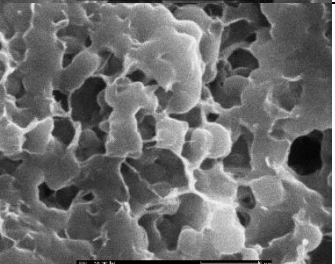
Medium	75x	1000x	Cross section 3500x
NR7 G3			
pH 6.8			
NR6 G4			
Water			
pH 1.2			
pH 6.8			
NR5 G5			
Water			

รูปที่ 10 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ และแผ่นฟิล์ม Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) หลังทำการทดสอบความเป็นรูพรุนในตัวกลางที่มีค่า pH แตกต่างกันที่กำลังขยาย 75x, 1000x และ cross section ที่ 3500x (ต่อเนื่อง)

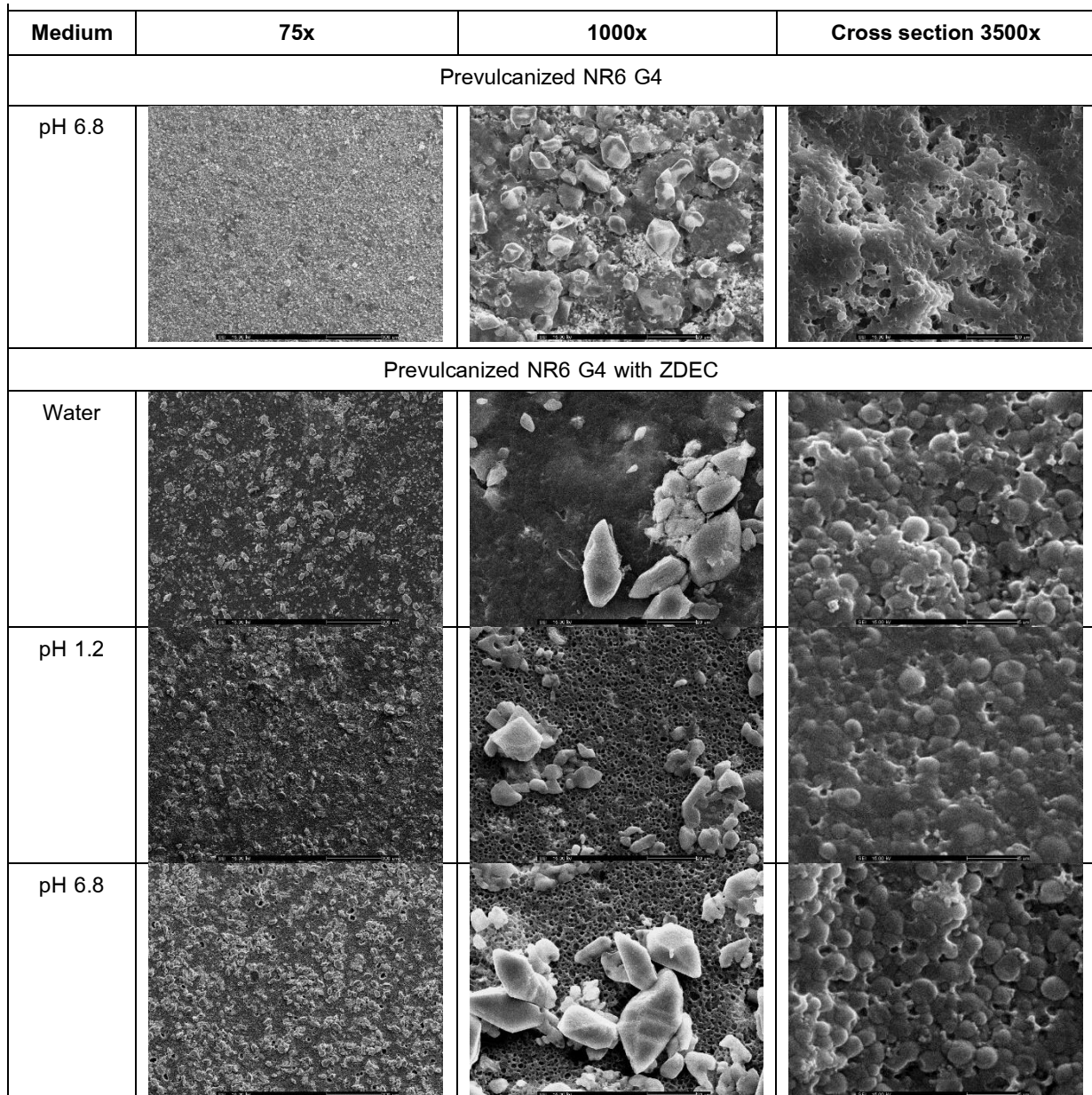


รูปที่ 10 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ และแผ่นฟิล์ม Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) หลังทำการทดสอบความเป็นรูพรุนในตัวอย่างที่มีค่า pH แตกต่างกันที่กำลังขยาย 75x, 1000x และ cross section ที่ 3500x (ต่อเนื่อง)



Medium	75x	1000x	Cross section 3500x
NR3 G7			
Water			
pH 1.2			
pH 6.8			
Prevulcanized NR6 G4			
Water			
pH 1.2			

รูปที่ 10 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ และแผ่นฟิล์ม Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) หลังทำการทดสอบความเป็นรูพรุนในตัวอย่างที่มีค่า pH แตกต่างกันที่กำลังขยาย 75x, 1000x และ cross section ที่ 3500x (ต่อเนื่อง)

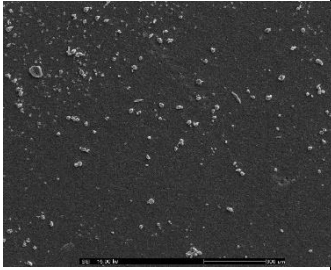
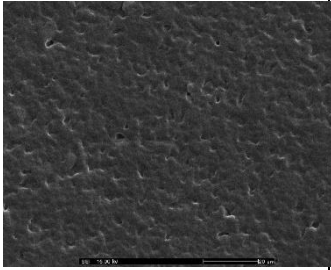
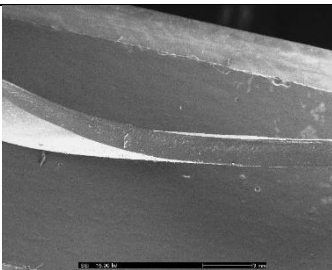
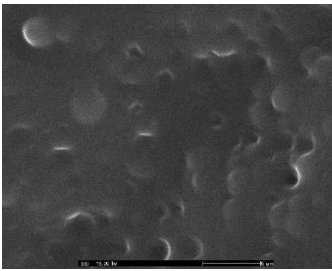
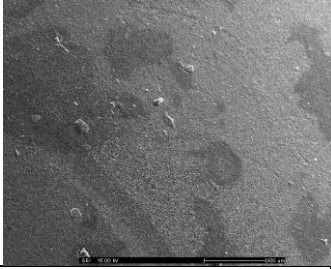
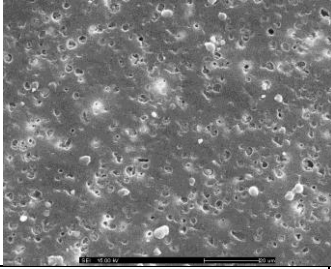
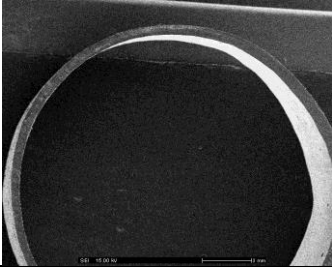
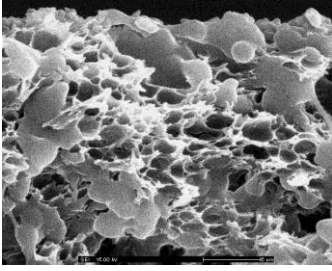


รูปที่ 10 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของฟิล์มยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วนต่าง ๆ และแผ่นฟิล์ม Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่ง ปฏิกริยา (ZDEC) หลังทำการทดสอบความเป็นรูพรุนในตุ๊กกลางที่มีค่า pH แตกต่างกันที่กำลังขยาย 75x, 1000x และ cross section ที่ 3500x (ต่อเนื่อง)

## ลักษณะพื้นผิวเปลือกแคปซูลยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin

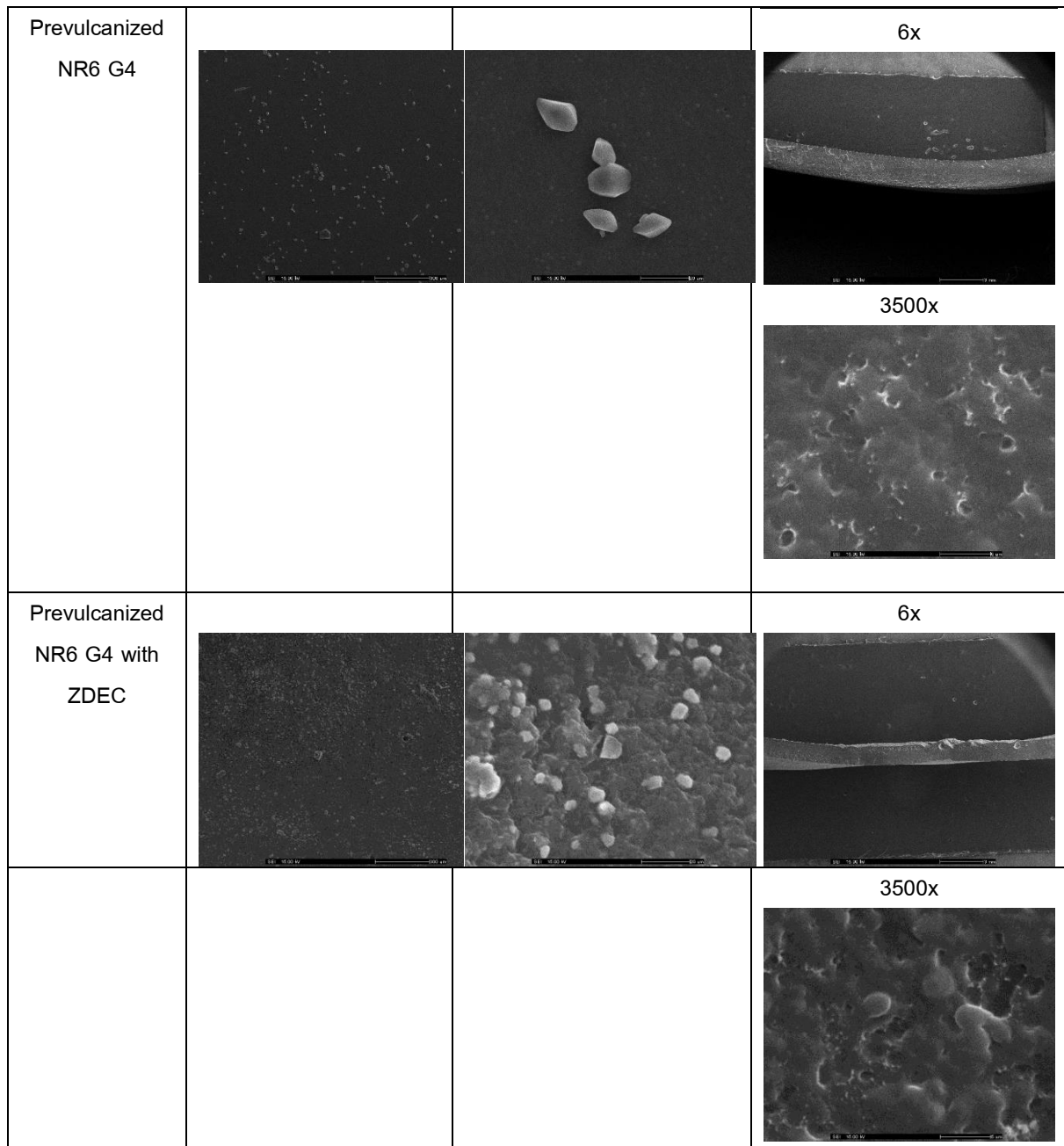
หลังจากได้ระบบฟิล์มที่น่าสนใจ ได้นำระบบดังกล่าวมาทดสอบในการขึ้นรูปเป็นเปลือกแคปซูลโดยวิธีการจุ่มและเป่าให้แห้ง ทั้งส่วน cap และ ส่วน body โดยเลือกใช้แท่งพิมพ์ที่เตรียมจาก Teflon เนื่องจากน้ำยางผสมเจลาตินสามารถเกาะติดแบบพิมพ์ได้และยังสามารถดึงเปลือกที่แห้งแล้วออกจากพิมพ์ได้ด้วย หากใช้แท่งแก้วเป็นแบบพิมพ์จะพบว่าเมื่อส่วนผสมมีเจลาตินอยู่จะไม่สามารถแกะออกจากพื้นผิวแก้วได้ อันเนื่องมาจากความชอบกันของวัสดุที่มีความชอบกันสูง แคปซูลยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วน 6:4 ก่อนทดสอบการปลดปล่อยยา แสดงในรูปที่ 11 พบว่าที่พื้นผิวของแคปซูลมีลักษณะเป็นปุ่มนูนเล็กน้อยเหมือนฟิล์มที่ได้จากรูปที่ 1 และเมื่อศึกษาภาพตัดขวางที่กำลังขยายต่าง ๆ กัน พบว่าที่กำลังขยาย 6x ลักษณะของเปลือกแคปซูลที่ขึ้นรูปได้มีความหนาเท่ากันทั้งแคปซูลแสดงว่าขั้นตอนการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลมีความเหมาะสม เมื่อศึกษาภาพตัดขวางที่กำลังขยาย 3500x พบว่า ภายในเปลือกแคปซูลที่ขึ้นรูปได้มีสารผสมอยู่ 2 ชนิด ซึ่งไม่เข้ารวมเป็นเนื้อเดียวกันคือยางพารา และ gelatin โดยสารแต่ละชนิดมีลักษณะเป็นพอลิเมอร์ที่ต่อเนื่องกันและมีลักษณะเป็นรูพรุน เมื่อเปรียบเทียบกับแคปซูลที่ขึ้นรูปจากยางพาราเพียงชนิดเดียว พบว่าไม่เกิดรูพรุนใด ๆ บนแคปซูลและแคปซูลที่ผ่านการทำ Prevulcanized ทั้งชนิดเติมตัวเร่งคือ Zinc diethyldithiocarbamate (ZDEC) และไม่เติมตัวเร่งการเกิดปฏิกิริยา โดยในการเตรียมปรับปริมาณสารรวมของแข็งให้ได้ 30 % w/v เพื่อลดความหนืดของระบบเคลือบลงดังแสดงส่วนประกอบในหน้าที่ 38 พบว่าแคปซูลก่อนการทำปฏิกิริยาพบว่าแคปซูลมีลักษณะเป็นปุ่มนูนเช่นเดียวกับฟิล์ม ซึ่งเกิดจากการแยกตัวของเจลาติน เนื่องจากการทำ Prevulcanized ในยางพาราทำให้เกิด crosslinking ระหว่างพันธะของยางพารากับซัลเฟอร์ ทำให้เจลาตินแทรกตัวระหว่างยางพาราได้น้อยลง และเมื่อศึกษาภาพตัดขวางพบว่าแคปซูลที่ผ่านการทำ Prevulcanized ทั้งชนิดเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งจะเกิดรูพรุนน้อยกว่าแคปซูลที่ไม่ได้ทำ Prevulcanized ในสูตรเดียวกันเนื่องจากยางพาราที่ผ่านการทำ Prevulcanized จะมีความคงรูปมากขึ้นจากการเกิด crosslinking ทำให้ยางพารามีความยืดหยุ่นน้อยลงจึงเกิดรูพรุนขนาดเล็กและมีปริมาณน้อย

แคปซูลยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในน้ำยางเข้มข้นที่มีเนื้อยาง 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 30 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วน 6 : 4 หลังทดสอบการปลดปล่อยยา แสดงในรูปที่ 12 พบว่าพื้นผิวแคปซูลมีลักษณะเป็นรูพรุนเกิดขึ้น และเมื่อศึกษาภาพตัดขวางพบว่าแคปซูลมีรูพรุนเกิดขึ้นจึงสามารถสรุปได้ว่า การนำยางพาราและ gelatin ที่อัตราส่วน 6:4 มาผสมกันแล้วนำมาขึ้นรูปเป็นเปลือกแคปซูลสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ในการทดสอบการละลายที่ pH 1.2, pH 6.8 เมื่อเปรียบเทียบกับแคปซูลที่ขึ้นรูปจากยางพาราพบว่าแคปซูลไม่มีรูพรุนใด ๆ เกิดขึ้น และแคปซูลที่ผ่านการทำ Prevulcanized ทั้งชนิดเติมตัวเร่งคือ Zinc diethyldithiocarbamate (ZDEC) และไม่เติมตัวเร่งการเกิดปฏิกิริยาพบว่าแคปซูลหลังทำการทดสอบการปลดปล่อยยา พบว่าพื้นผิวของแคปซูลมีรูพรุนเกิดขึ้นน้อยกว่าแคปซูลที่ไม่ผ่านการทำ Prevulcanized เนื่องจากยางพาราที่ผ่านการทำ Prevulcanized จะมีความคงรูปมากขึ้นจากการเกิด crosslinking ทำให้ยางพารามีความยืดหยุ่นน้อยลงจึงเกิดรูพรุนขนาดเล็กและมีปริมาณน้อย

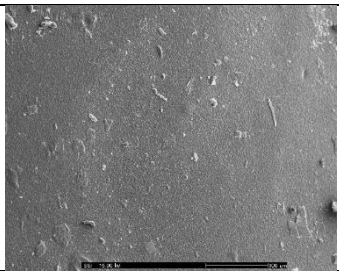
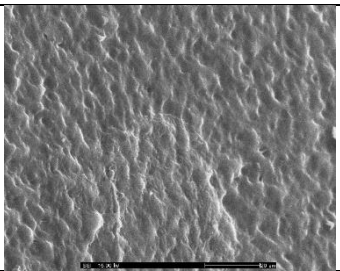
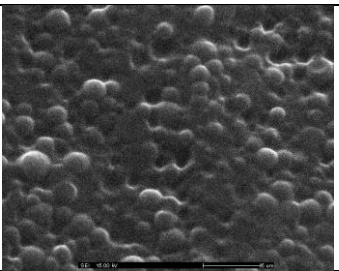
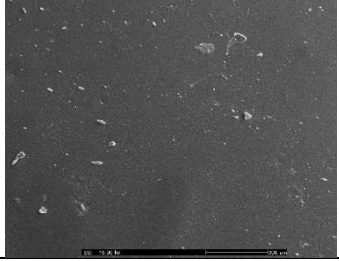
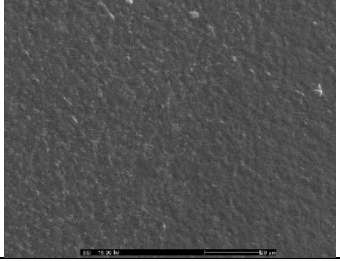
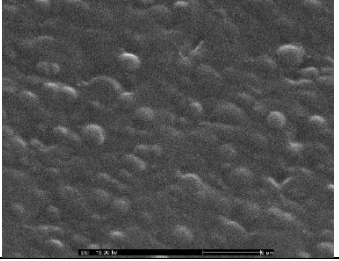
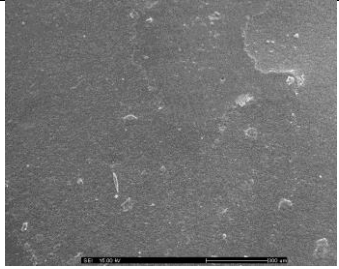
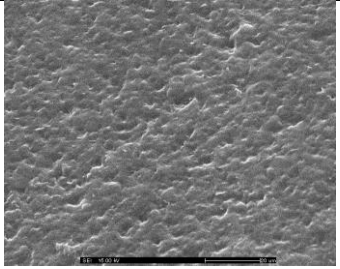
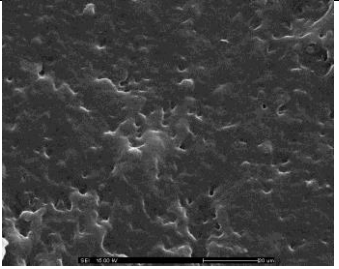
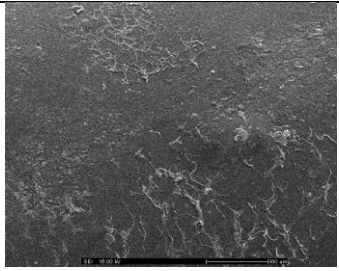
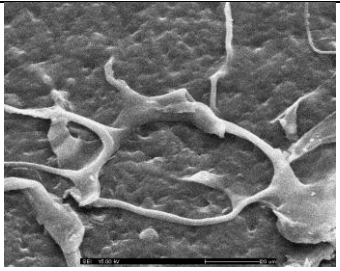
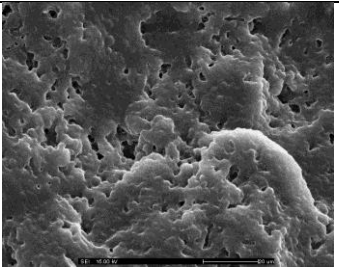
Capsule	75x	1000x	Cross section
NR			<p>6x</p>  <p>3500x</p> 
NR6 G4			<p>6x</p>  <p>3500x</p> 
NR6 G4			

รูปที่ 11 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของแคปซูลยางพาราเปล่า, แคปซูลยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วน 6:4 และแคปซูล Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) ในสูตร NR6:G4 ก่อนทดสอบการปลดปล่อยยาที่กำลังขยาย 75x ,1000x และ cross section ที่ 6x และ 3500x

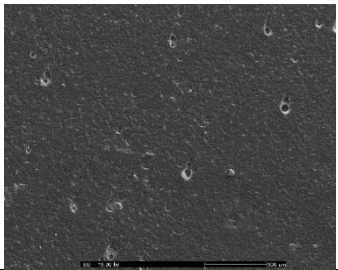
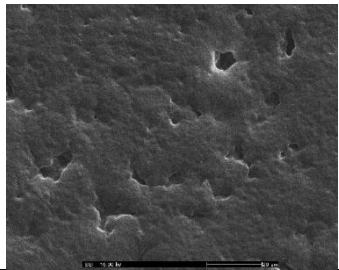
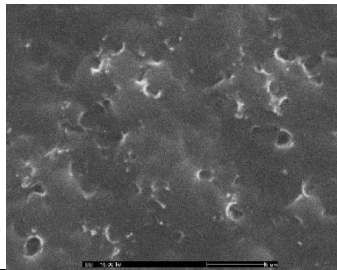
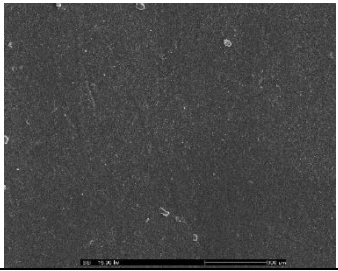
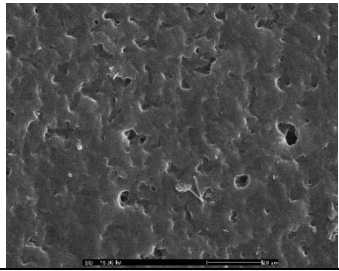
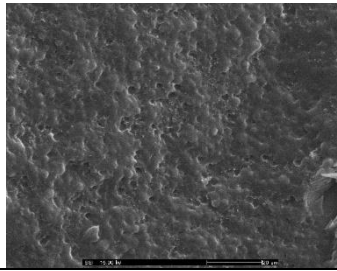
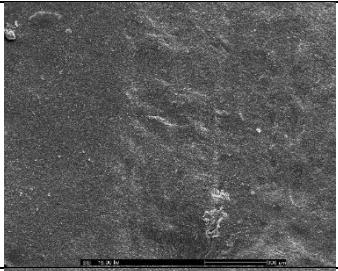
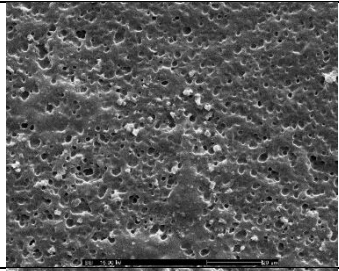
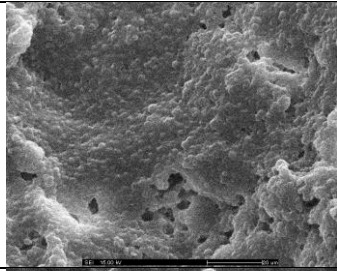
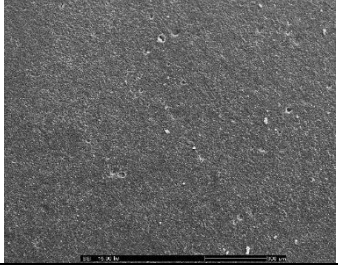
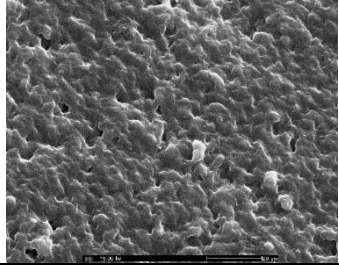
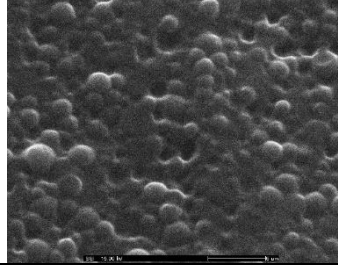




รูปที่ 11 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของแคปซูลยางพาราเปล่า, แคปซูลยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วน 6:4 และแคปซูล Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) ในสูตร NR6:G4 ก่อนทดสอบการปลดปล่อยยาที่กำลังขยาย 75x ,1000x และ cross section ที่ 6x และ 3500x (ต่อเนื่อง)

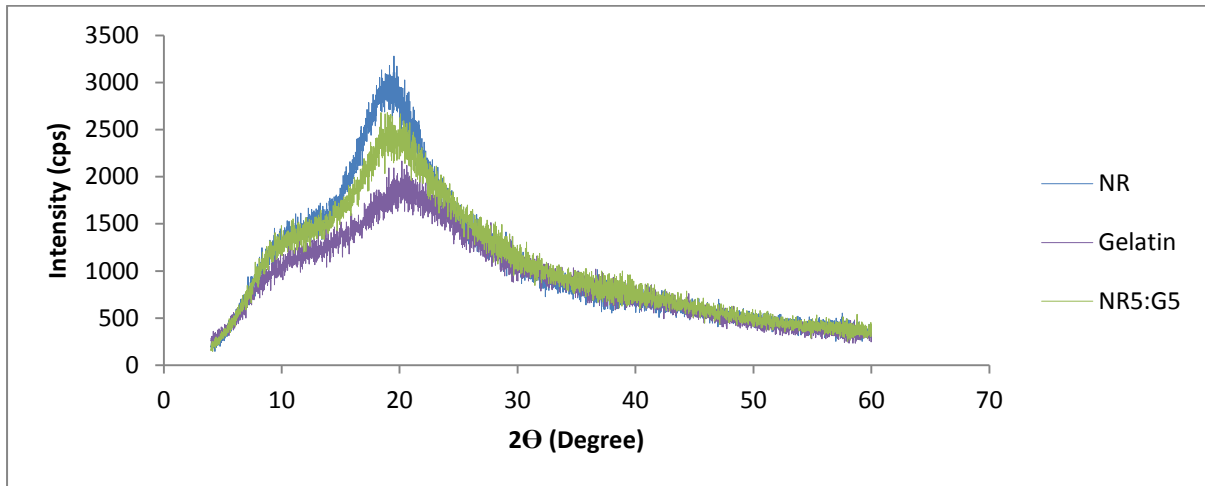
Medium	75x	1000x	Cross section 3500x
NR			
pH 1.2			
pH 6.8			
NR6 G4			
pH 1.2			
pH 6.8			

รูปที่ 12 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของแคปซูลยางพาราเปล่า, แคปซูลยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วน 6:4 และแคปซูล Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) ในสูตร NR6:G4 หลังทำการทดสอบการปลดปล่อยยาที่กำลังขยาย 75x ,1000x และ cross section ที่ 3500x

Medium	75x	1000x	Cross section 3500x
Prevulcanized NR6 G4			
pH 1.2			
pH 6.8			
Prevulcanized NR6 G4 with ZDEC			
pH 1.2			
pH 6.8			

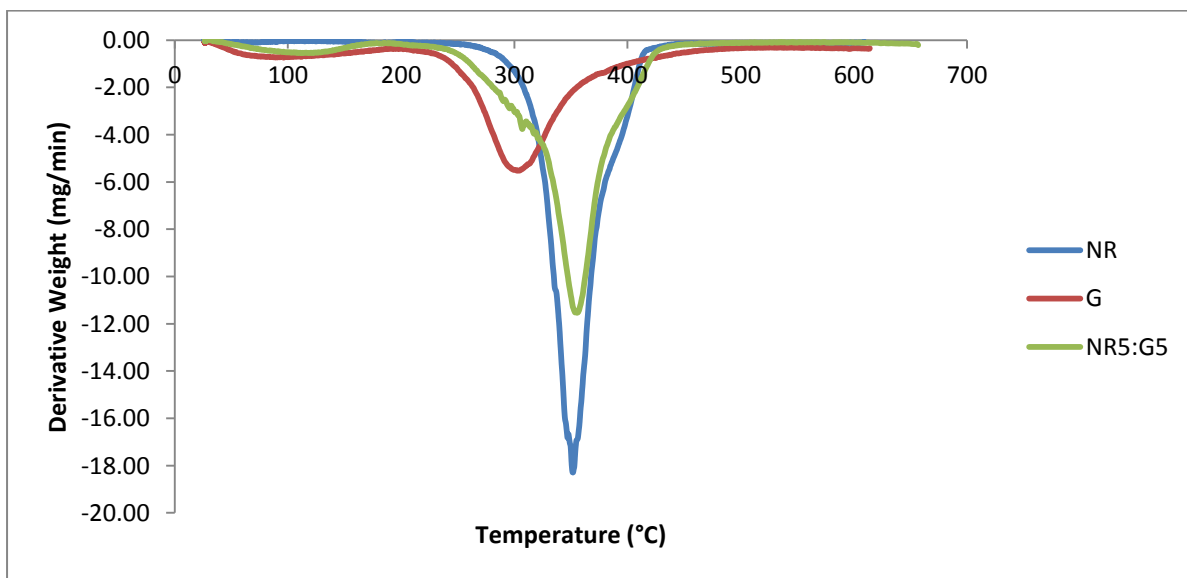
รูปที่ 12 ภาพพื้นผิวด้านบนและภาพตัดขวางจาก SEM ของแคปซูลยางพาราเปล่า, แคปซูลยางพาราที่เตรียมโดยการผสม gelatin 50 %w/v ในสารละลาย NR ความเข้มข้น 60 %w/v โดยปรับสารรวมของแข็งให้ได้ 40 % w/v ซึ่งมีปริมาณของ ยางพารา : gelatin ในอัตราส่วน 6:4 และแคปซูล Prevulcanized ทั้งแบบเติมตัวเร่งและไม่เติมตัวเร่งปฏิกิริยา (ZDEC) ในสูตร NR6:G4 หลังทำการทดสอบการปลดปล่อยยาที่กำลังขยาย 75x ,1000x และ cross section ที่ 3500x (ต่อเนื่อง)

จากการทดสอบสมบัติเชิงผลึกด้วยเทคนิค X-ray diffraction พบว่าทั้งแผ่นฟิล์มยางพาราและเจลาติน มีความเป็น amorphous เนื่องจากค่า intensity ไม่สูงและพีกไม่คมชัดโดยเจลาตินมีความเป็น amorphous มากกว่ายางพารา ทำให้การเติมเจลาตินลงในยางพารามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยางพาราที่ผสม เจลาตินมีความเป็น amorphous เพิ่มขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 13



รูปที่ 13 X-ray diffractogram ของแผ่นฟิล์มยางพารา เจลาติน และแผ่นฟิล์มที่มีอัตราส่วนยางพารา : เจลาติน ในสัดส่วน 5:5

จากการวิเคราะห์ด้วย Thermal gravimetric analysis (TGA) ซึ่งผลดังแสดงในรูปที่ 14 พบว่า แผ่นฟิล์มยางพาราที่ขึ้นรูปจากน้ำยางพารามีความคงตัวต่อความร้อนที่ดี โดยมีอุณหภูมิที่เริ่มสลายตัวประมาณ 350°ซ ส่วนเจลาตินมีอุณหภูมิที่เริ่มสลายตัวประมาณ 300°ซ จากผลที่ได้จะเห็นว่า เมื่อผสมยางพารากับเจลาตินจะพบพีคการสลายตัว 2 พีคที่ประมาณ 300°ซ และ 350°ซ แสดงว่า ยางพาราและเจลาตินไม่ได้เพิ่มคุณสมบัติความคงทนต่อการสลายตัวด้วยความร้อนแต่มีลักษณะการสลายตัวอยู่ระหว่างสารทั้งสองชนิดนี้



รูปที่ 14 DTGA thermogram ของแผ่นฟิล์มยางพารา เจลาติน และแผ่นฟิล์มที่มีอัตราส่วนยางพารา : เจลาติน ในสัดส่วน 5:5

จากการศึกษาความคงตัวของตัวอย่างอินทรีย์ของยางแท่ง น้ำยางพารา ยางพาราเมื่อทำ Pre-vulcanized และยางพาราเมื่อทำ Pre-vulcanized และใส่ตัวเร่ง คือ Zinc diethyldithiocarbamate (ZDEC) เทียบกับตัวเลขบอกระดับความคงตัวของน้ำยาง พบว่า ยางแท่งและน้ำยางพาราละลายใน chloroform แสดงว่า ยางที่มาจากธรรมชาติมีความคงรูปที่ต่ำ เมื่อเทียบกับยางพาราที่ผ่านการทำ Pre-vulcanized พบว่า ยางมีความคงทนอยู่ที่ระดับ chloroform number 1 ซึ่งถือว่ามีความคงตัวต่ำในระดับอุตสาหกรรม แต่ยางพาราที่ผ่านการทำ Pre-vulcanized และใส่ตัวเร่งจะมีความคงทนอยู่ที่ระดับ chloroform number 2 ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับความคงทนของยางที่ใช้ในระดับอุตสาหกรรม และได้นำมาใช้ในการขึ้นรูปฟิล์มและเปลือกแคปซูล

#### สูตรของยาง prevulcanized NR6:G4 แบบไม่ใส่ตัวเร่ง

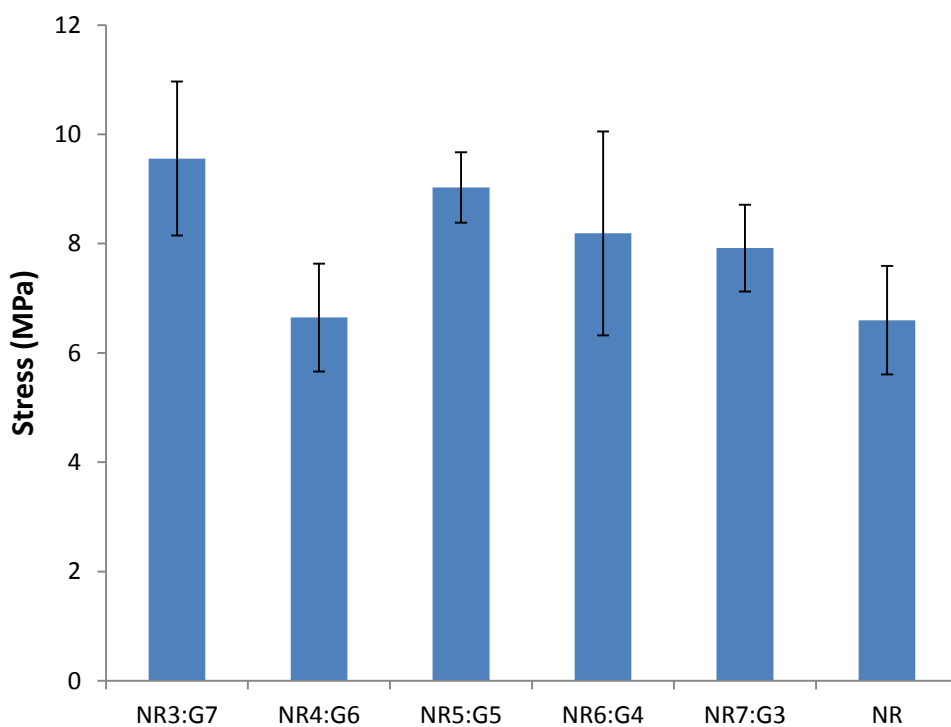
Concentrate natural rubber latex	30 %
50 % w/w gelatin solution	24 %
50 % w/v Sulfur dispersion	0.72 % (2 phr)
50 % w/v ZnO dispersion	0.36 % (1 phr)
Water q.s. to	100 %

#### สูตรของยาง prevulcanized NR6:G4 แบบใส่ตัวเร่ง

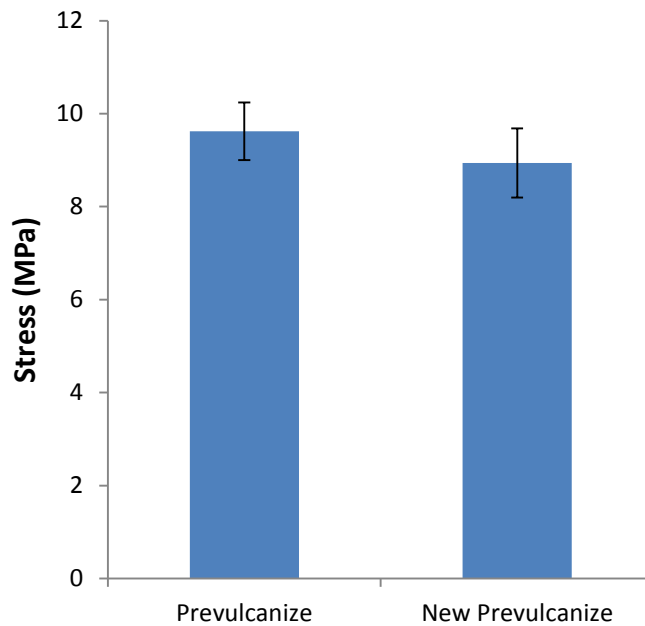
Concentrate natural rubber latex	30 %
50 % w/w gelatin solution	24 %
Butylated hydroxyl toluene (BHT)	0.18 % (1 phr)
Sodium benzoate	0.018 % (0.1 phr)
50 % w/v Sulfur dispersion	0.72 % (2 phr)
50 % w/v ZnO dispersion	0.36 % (1 phr)
50 % w/v ZDEC dispersion	0.36 % (1 phr)
Water q.s. to	100 %

ฟิล์มที่เตรียมจากยาง:gelatin ที่สูตรต่างๆ มีความหนาอ่อนข้างใกล้เคียงกันคืออยู่ในช่วงประมาณ 500  $\mu\text{m}$ . เมื่อศึกษาสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม จากเครื่อง Texture analyzer เพื่อหาค่าความเค้น (stress) ความเครียด (stain) โมดูลัสของยัง (Young's Modulus) และพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve : AUC)

ค่าความเค้น คือแรงที่ใช้ในการยืดแผ่นฟิล์ม ทั้งนี้หากมีแรงที่ใช้ในการยืดแผ่นฟิล์มมาก แสดงว่าลักษณะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มมีลักษณะแข็งเปราะแตกง่าย แต่หากใช้แรงในการยืดแผ่นฟิล์มน้อย ลักษณะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มมีลักษณะอ่อนนุ่ม ดังนั้นจากกราฟจะเห็นว่า gelatin ที่เพิ่มมากขึ้นมีผลทำให้ลักษณะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มแข็งและเปราะแตกง่าย (รูปที่ 15) อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ส่วนการลดอัตราส่วนของ gelatin หรือการเพิ่มอัตราส่วนของยางทำให้ลักษณะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มอ่อนนุ่ม แต่ที่อัตราส่วน 6:4 จะเห็นว่าค่านี้เพิ่มสูงขึ้นทั้งที่ปริมาณของ gelatin ลดลง อาจเกิดจากปริมาณของยางและ gelatin มีอัตราส่วนที่เหมาะสม ทำให้มีค่าความเค้นสูงขึ้น ส่วนสูตร pre-vulcanize เป็นการนำสูตรอัตราส่วน 6:4 ไปเติมสารช่วย ทำให้มีความแข็งแรงมากขึ้นอีก จึงต้องใช้แรงยืดที่มากขึ้น และสูตร new pre-vulcanize เป็นการเติมตัวเร่งที่ทำให้มีค่าความเค้นลดลง อาจเนื่องมาจากตัวเร่งช่วยเร่งปฏิกิริยาให้เร็วขึ้น แต่ทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ไม่สมบูรณ์เท่าสูตรที่ไม่ใส่ตัวเร่ง จึงยังมีความอ่อนนุ่มกว่า ทำให้ได้ค่าความเค้นที่ลดลงกว่าสูตร pre-vulcanize อย่างไรก็ตามค่าที่วัดได้ไม่แตกต่างกันทางสถิติ

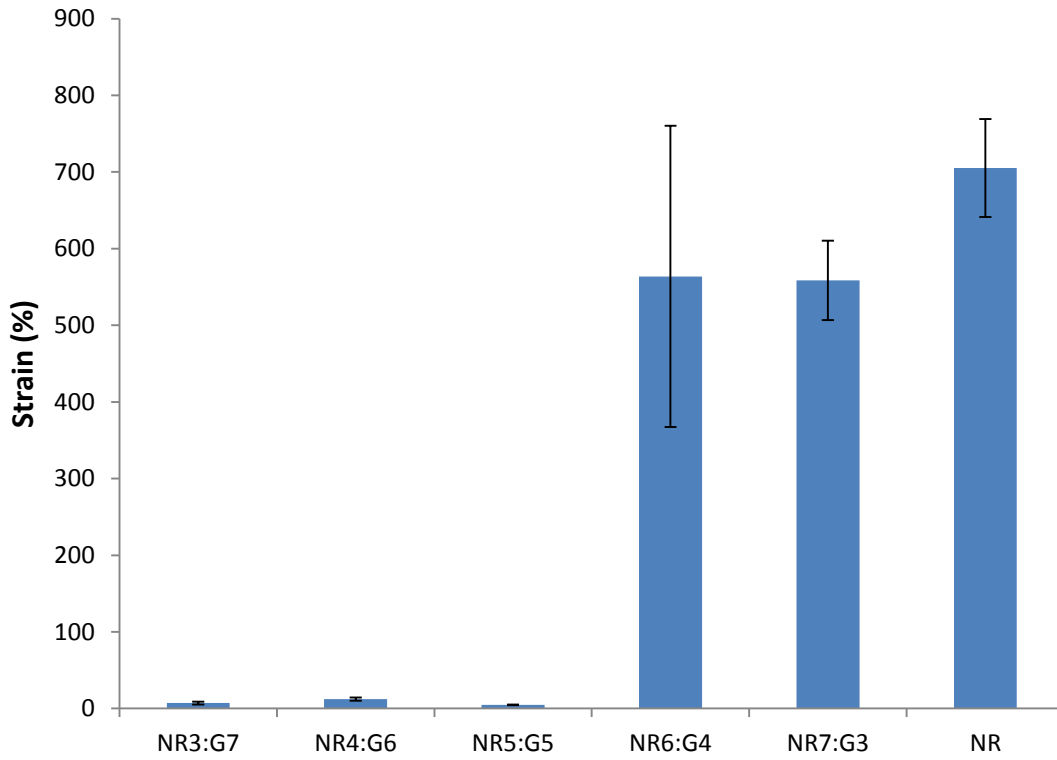


รูปที่ 15 ความเค้น (Stress) ของฟิล์มที่เตรียมจากยาง:gelatin ที่อัตราส่วนต่างๆ (n=6)

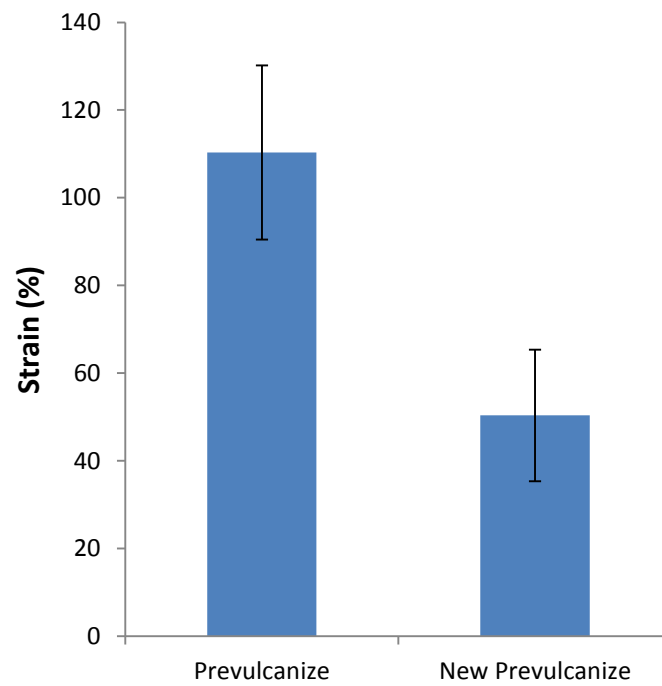


รูปที่ 16 ความเค้น (Stress) ของสูตร pre-vulcanize (n=6)

ค่าความเครียด คือความสามารถในการยืดแผ่นฟิล์ม ทั้งนี้หากมีค่าความเครียดมาก แสดงว่าลักษณะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มมีความสามารถในการยืดออกที่มาก แต่หากมีค่าความเครียดน้อยลักษณะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มมีลักษณะยืดออกไปได้น้อย ดังนั้นอัตราส่วนของยางที่เพิ่มมากขึ้นมีผลทำให้ลักษณะคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มยืดได้มาก (รูปที่ 17) โดยมีโดยสูตรที่มีเจลาตินสูงกว่าหรือเท่ากับ 5:5 ขึ้นไปมีค่านี้สูงกว่าสูตรที่เจลาตินต่ำกว่านี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) นอกจากนี้พบว่าเมื่อเปรียบเทียบ %ค่าความเครียดของอัตราส่วนยาง:gelatin(4:6) กับอัตราส่วนยาง:gelatin (6:4) มีค่าเท่ากับ  $12.42 \pm 2.15\%$ ,  $563.779 \pm 196.41\%$  ตามลำดับ แสดงว่าการเพิ่มอัตราส่วนของยางจาก 4 ส่วน เพิ่มเป็น 6 ส่วน ส่งผลให้มีการเพิ่มความยืดหยุ่นขึ้นมาก และยางพาราอย่างเดียวมียุ่ค่าความเครียดสูงที่สุดเพราะคุณสมบัติของยางจะมีความยืดหยุ่นสูง ผลการทดลองนี้ทำให้ทราบว่าหากมีการเพิ่มอัตราส่วนของยางที่มากขึ้นเพียงเล็กน้อยอาจจะมีผลต่อคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มซึ่งอาจจะมีผลต่อลักษณะทางกายภาพของแคปซูลรวมถึงการปลดปล่อยยาแบบยาออกฤทธิ์นาน ส่วนสูตร pre-vulcanize และสูตร new pre-vulcanize จะเห็นว่าสูตร new pre-vulcanize มีค่าความเครียดน้อยกว่ามากเกือบเท่าตัวและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) (รูปที่ 18)



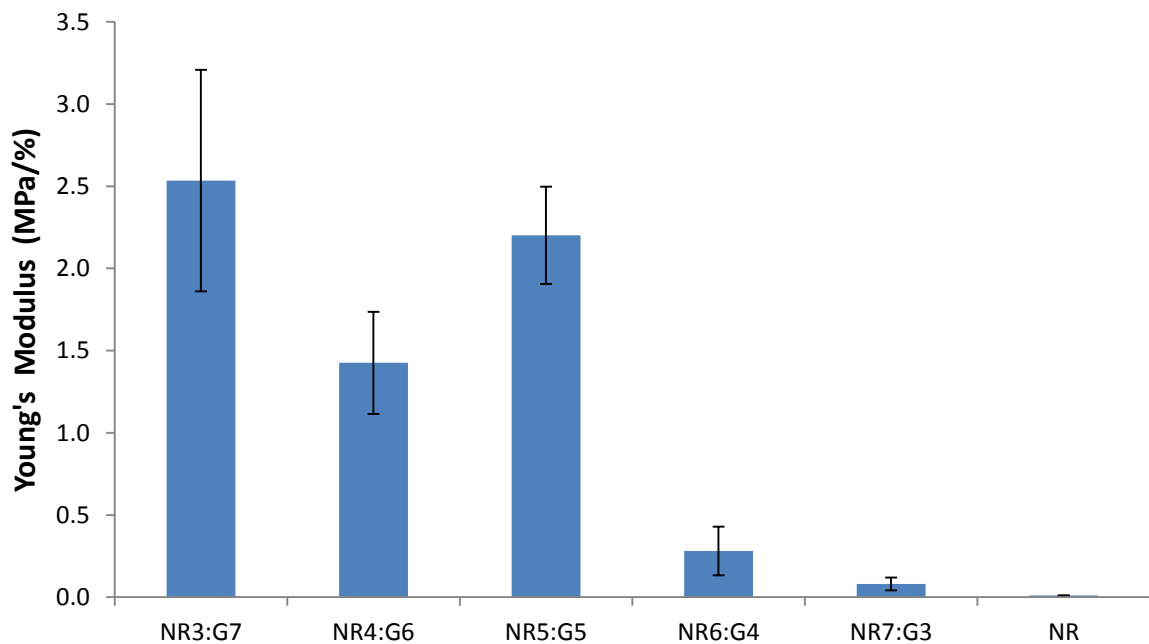
รูปที่ 17 ความเครียด (Strain) ของฟิล์มที่เตรียมจากยาง:gelatin ที่อัตราส่วนต่างๆ (n=6)



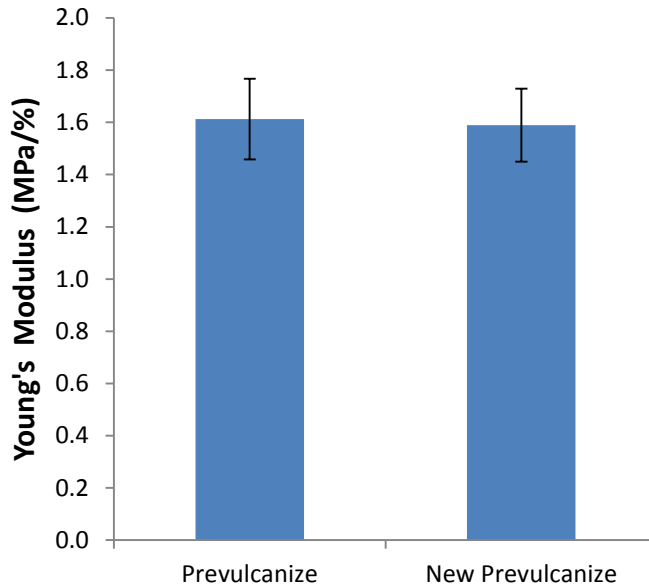
รูปที่ 18 ความเครียด (Strain) ของสูตร pre-vulcanize (n=6)



มอดูลัสของยัง คืออัตราส่วนของความเค้น:ความเครียด เป็นค่าที่บอกระดับความทนต่อการเปลี่ยนแปลงความยาว หากมีค่ามอดูลัสของยังมาก แสดงว่าต้องใช้แรงในการยืดแผ่นฟิล์มมากจึงจะสามารถทำให้แผ่นฟิล์มยืดออกมา นั่นหมายความว่าแผ่นฟิล์มมีความทนทานต่อการเปลี่ยนแปลงความยาวมาก แต่หากค่ามอดูลัสของยังน้อย แสดงว่าใช้แรงในการยืดแผ่นฟิล์มน้อยก็สามารถทำให้แผ่นฟิล์มสามารถยืดออกมาได้ นั่นหมายความว่าแผ่นฟิล์มมีความทนทานต่อการเปลี่ยนแปลงความยาวน้อย ดังนั้นการเพิ่มหรือลดอัตราส่วนจะมีผลต่อลักษณะทางกายภาพของแคปซูลรวมถึงการปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นาน เช่น หากมีค่ามอดูลัสของยังมาก แสดงว่าแผ่นฟิล์มมีความทนทานต่อการเปลี่ยนแปลงความยาวมาก ลักษณะทางกายภาพ คือ แข็ง เปราะ แตกง่าย และไม่ยืดหยุ่น ซึ่งอาจจะมีผลต่อการผลิตแคปซูล (ไม่สามารถขึ้นรูปหรือทำให้แคปซูลมีความสมบูรณ์ได้) จากกราฟจะเห็นได้ว่าเมื่อลดปริมาณ gelatin ลง ทำให้ค่ามอดูลัสของยังลดลงตามไปด้วย (รูปที่ 19) โดยมีโดยสูตรที่มีเจลาตินสูงกว่าหรือเท่ากับ 5:5 ขึ้นไปมีค่านี้สูงกว่าสูตรที่เจลาตินต่ำกว่านี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เนื่องจาก gelatin ทำให้ฟิล์มแข็ง เปราะแตกง่าย และไม่ยืดหยุ่น ส่วนสูตร pre-vulcanize ค่าสูงขึ้น อาจเป็นเพราะเป็นสูตรที่มีกรปรับปรุงให้แข็งแรงขึ้นและมีความยืดหยุ่นลดลงจากการเกิดพันธะกันภายในฟิล์ม และการเติมตัวเร่งเข้าไปจนได้สูตร new pre-vulcanize ไม่ทำให้ค่ามอดูลัสของยังเปลี่ยนแปลงนัก โดยไม่แตกต่างทางสถิติ แสดงว่าการเติมตัวเร่งไม่มีผลต่อความทนทานต่อการเปลี่ยนแปลงความยาว (รูปที่ 20)

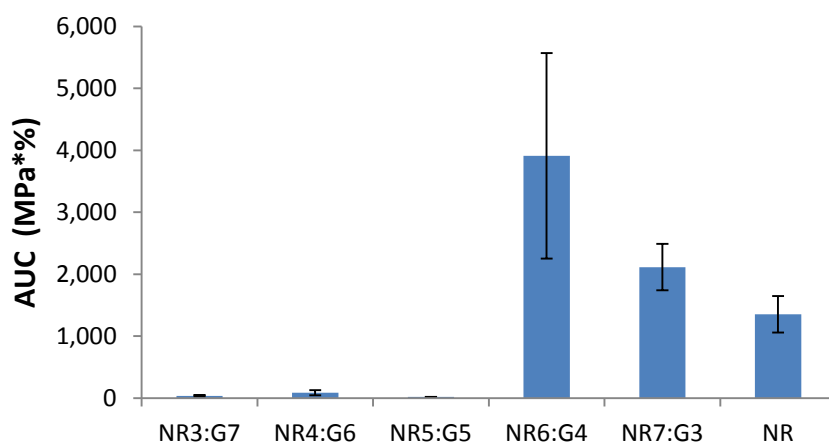


รูปที่ 19 ค่ามอดูลัสของยัง (Young's Modulus) ของฟิล์มที่เตรียมจากยาง:gelatin ที่อัตราส่วนต่างๆ (n=6)

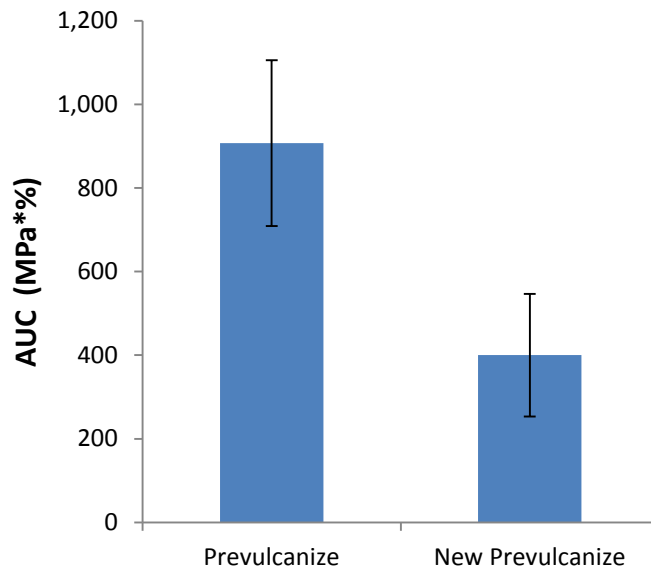


รูปที่ 20 ค่ามอดูลัสของยัง (Young's Modulus) ของสูตร pre-vulcanize (n=6)

พื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve : AUC) คือค่าที่ความสัมพันธ์ระหว่างแรงที่ใช้ดึงกับระยะที่ยืดออกแสดงถึงความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม ยิ่งมีค่ามากแสดงว่ามีความแข็งแรงมาก จากกราฟจะเห็นได้ว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของยางและลดปริมาณของ gelatin ลงจะทำให้มีค่า AUC เพิ่มขึ้น เป็นเพราะยางมีความยืดหยุ่นมากกว่า gelatin ที่แข็งและเปราะแตกง่าย (รูปที่ 21) โดยมีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ส่วนสูตร pre-vulcanize และสูตร new pre-vulcanize มีความแข็งแรงจากพันธะภายในฟิล์ม ทำให้มีการยืดได้น้อยลง ค่า AUC จึงลดลงตามไปด้วย โดยที่สูตร new pre-vulcanize ยืดได้น้อยกว่า โดยมีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) อาจเป็นเพราะแข็งแรงกว่าจากการเติมตัวเร่ง (รูปที่ 22)



รูปที่ 21 ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve : AUC) ของฟิล์มที่เตรียมจากยาง:gelatin ที่อัตราส่วนต่างๆ (n=6)

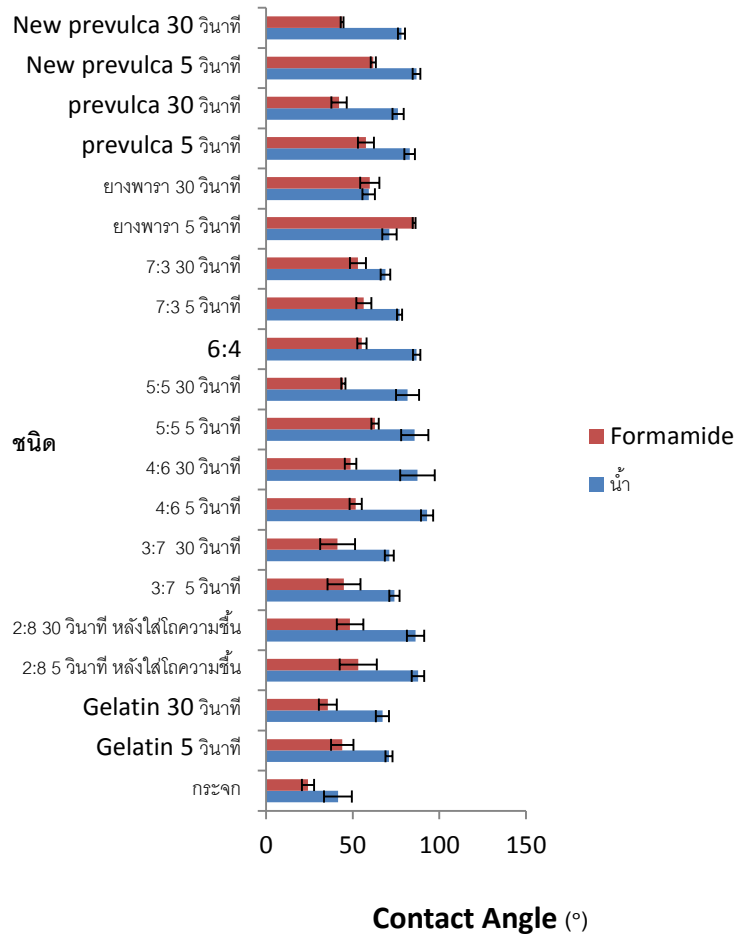


รูปที่ 22 ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve : AUC) ของสูตร pre-vulcanize (n=6)

ดังนั้นจากการทดสอบสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มทำให้ทราบว่าแผ่นฟิล์มที่มียาง:gelatin ที่อัตราส่วนต่าง ๆ มีลักษณะทางกายภาพอย่างไร เพื่อนำไปคัดเลือกอัตราส่วนที่เหมาะสมต่อไปในการผลิตแคปซูล ทั้งนี้ได้ทำการเลือกอัตราส่วนยาง:gelatin (6:4) เนื่องจากลักษณะทางกายภาพเหมาะสม และน่าจะสามารถขึ้นรูปหรือทำให้แคปซูลมีความสมบูรณ์ได้ นอกจากนี้ยังสามารถบอกแนวโน้มของการปลดปล่อยยาของแคปซูลว่าควรเพิ่มอัตราส่วนไปในทาง gelatin หรือ ยางและอัตราส่วนเท่าใดคือช่วงที่เหมาะสม

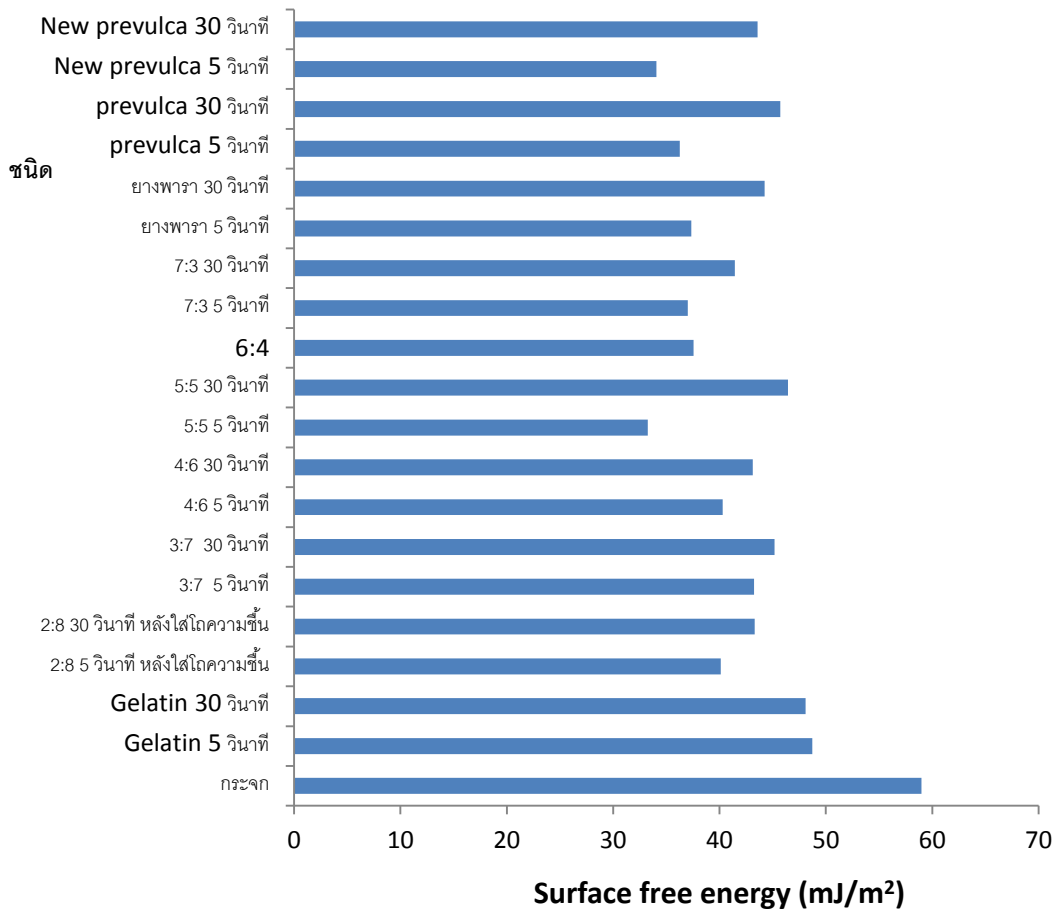
### มูมสัมผัสน้ำและพลังงานอิสระพื้นผิว

โดยปกติแล้วถ้าค่ามูมสัมผัสน้ำมีค่ามากแสดงว่าของเหลวเปียกในแผ่นฟิล์มได้น้อยคือไม่เข้ากันกับสารในแผ่นฟิล์มหรือมีความมีขั้วต่างกันมาก จึงทำให้มูมสัมผัสน้ำมาก แต่ถ้าของเหลวนั้นมีความเข้ากันกับสารในแผ่นฟิล์มได้ดีและเปียกได้ดีมาก จะทำให้ค่ามูมสัมผัสน้ำน้อย จากกราฟแสดงค่าเฉลี่ยมูมสัมผัสน้ำ (รูปที่ 23) จะเห็นได้ว่า แผ่นฟิล์มทุกอัตราส่วนมีค่าเฉลี่ยมูมสัมผัสน้ำที่ใช้ formamide เป็นตัวกลางให้ค่าน้อยกว่าการใช้น้ำเป็นตัวกลางทั้งหมด แสดงว่าสารในแผ่นฟิล์มเปียก formamide มากกว่าน้ำ และเมื่อเพิ่มปริมาณ gelatin ในแผ่นฟิล์มขึ้น ทำให้ค่าเฉลี่ยมูมสัมผัสน้ำที่ใช้ formamide เป็นตัวกลางในการวัดมีค่าลดลงเรื่อยๆ แสดงว่า gelatin มีความเข้ากันได้ดีกับ formamide ซึ่งเป็นสารที่มีขั้วต่ำทั้งนี้ยืนยันได้ว่าผลที่เกิดขึ้นเนื่องมาจาก gelatin เพราะเมื่อดูที่ gelatin เปรียบจะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยต่ำที่สุด และที่มีเฉพาะยางพารา ค่าเฉลี่ยมูมสัมผัสน้ำมีค่าที่สูงและการเติมสารเร่งในสูตร new prevulcanized ไม่ได้ทำให้ค่าแตกต่างจากสูตร prevulcanized เท่าใดนัก แสดงว่า สารเร่งที่เติมเข้าไปไม่ได้ช่วยเรื่องการเข้ากันได้กับตัวกลาง เพียงแต่ช่วยเรื่องความแข็งแรงของแผ่นฟิล์มเท่านั้น



รูปที่ 23 มุมสัมผัสแผ่นฟิล์มของยาง:gelatin ที่อัตราส่วนต่างๆ โดยใช้น้ำและ formamide เป็นของเหลว (n=6)

ค่าพลังงานอิสระพื้นผิว คือ พลังงานที่เกิดขึ้นบริเวณที่ผิวของของเหลวสัมผัสกับของเหลวอื่นหรือกับผิวของแข็ง โดยมีพลังงานเพียงพอ:การยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุล ซึ่งมีขนาดสัมพันธ์กับแรงยึดติดและแรงเชื่อมแน่นทำให้เกิดเป็นลักษณะคล้ายๆ กับแผ่นบางๆ ที่สามารถต้านแรงดึงได้เล็กน้อย มีทิศขนานกับผิวของเหลวและตั้งฉากกับเส้นขอบที่ของเหลวสัมผัสค่าพลังงานอิสระที่พื้นผิวเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นว่าแผ่นฟิล์มมีความชอบน้ำมากขึ้น จากกราฟ (รูปที่ 24) จะเห็นว่า เมื่อเพิ่มอัตราส่วนของ gelatin กราฟมีแนวโน้มของค่าพลังงานอิสระพื้นผิวเพิ่มขึ้น สามารถบอกได้ว่าgelatin มีผลช่วยให้แผ่นฟิล์มมีความชอบน้ำ

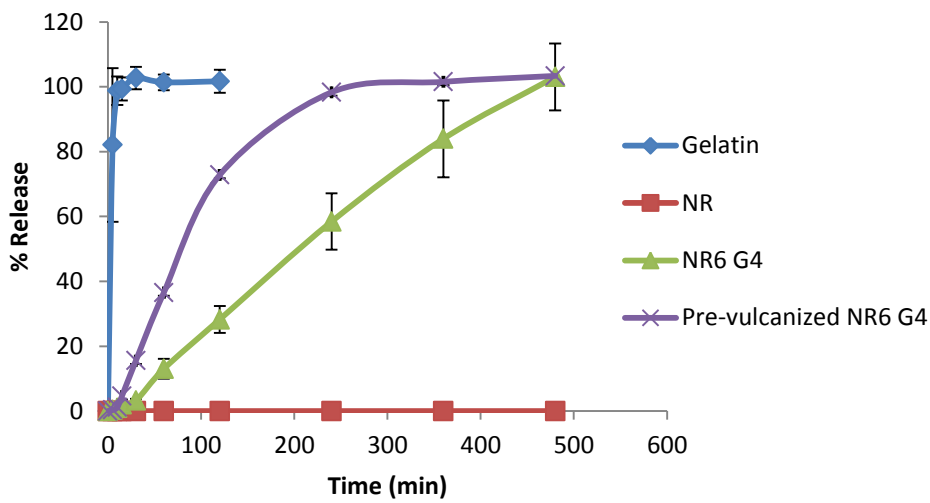


รูปที่ 24 พลังงานอิสระพื้นผิวของแผ่นฟิล์มของยาง:gelatin ที่อัตราส่วนต่างๆ

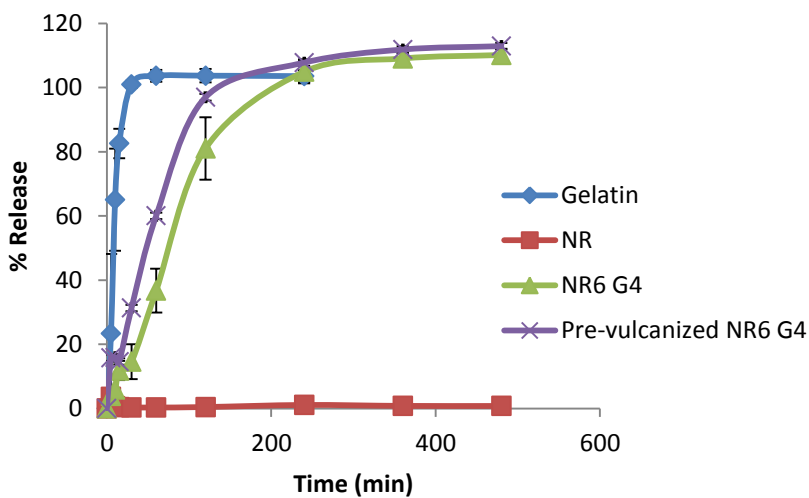
จากการประเมินคุณสมบัติต่าง ๆ ของฟิล์มข้างต้น พบว่าฟิล์มที่มีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะเตรียมเป็น เปลือกแคปซูลในการทดสอบการปลดปล่อยยาในขั้นตอนต่อไปต้องมีปริมาณของเจลาตินที่เหมาะสมเพียงพอ ต่อการเกิดรูพรุนในตัวยานต่าง ๆ ฟิล์มต้องมีความคงทนไม่เปราะแตกง่าย และไม่สลายตัวในตัวยานที่นำมา ทดสอบ ซึ่งพบว่าฟิล์มที่มีสัดส่วนของยางพารา : เจลาติน ในอัตราส่วน 6:4 เหมาะสมแก่การนำมาเตรียมเป็น เปลือกแคปซูลมากที่สุด แคปซูลที่เป็นเจลาตินเปล่าในสารละลายบัฟเฟอร์ pH1.2 สามารถปลดปล่อยยาออกมา ได้ตั้งแต่ 5 นาทีแรก และสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้หมดที่เวลาประมาณ 15 นาที และแคปซูลที่เป็นเจลาตินเปล่าในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ตั้งแต่ 5 นาทีแรก และสามารถ ปลดปล่อยยาออกมาได้หมดที่เวลาประมาณ 30 นาที เมื่อเปรียบเทียบผลที่ได้จากการทำ dissolution พบว่า แคปซูลเจลาตินเปล่าในทั้งสองตัวยานข้างต้นสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ตั้งแต่ 5 นาทีแรก แต่ใน สารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 จะปลดปล่อยยาได้หมดที่เวลาช้ากว่าในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 แสดงในรูปแบบที่ 25 และ 26

ขณะที่ยาที่บรรจุในแคปซูลที่เป็นยางพาราเปล่าในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 และ pH 6.8 ไม่สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ พบว่าในตัวยาง pH1.2 ยาในแคปซูลยางพาราไม่สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ภายในเวลา 480 นาที แต่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ยาจะปลดปล่อยยาได้เพียงเล็กน้อยที่เวลา 5 นาที แต่ปลดปล่อยได้เพียงเล็กน้อยมากเมื่อเวลาผ่านไป แสดงในรูปที่ 25 และ 26 แคปซูลยางพารา : gelatin 6:4 ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 จะเริ่มปลดปล่อยยาออกมาตั้งแต่วันที่เวลาประมาณ 10 นาทีแรก และปลดปล่อยจนหมดที่เวลา 480 นาที ส่วนแคปซูลยางพารา : gelatin 6:4 ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 จะเริ่มปลดปล่อยยาออกมาตั้งแต่วันที่เวลาประมาณ 5 นาทีแรก และปลดปล่อยจนหมดที่เวลา 240 นาที เมื่อเปรียบเทียบผลที่ได้จากการทำ Dissolution พบว่าแคปซูลยางพาราผสมเจลาติน อัตราส่วน 6:4 ในทั้งสอง pH พบว่า ที่ pH1.2 แคปซูลยางพาราผสมเจลาตินสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ในช่วง 10 นาทีแรก และปลดปล่อยได้หมดภายในเวลา 480 นาที แต่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 จะปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าที่สารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 คือเริ่มปลดปล่อยยาตั้งแต่วันที่เวลา 5 นาทีแรก และปลดปล่อยยาได้หมดภายในเวลา 240 นาที ซึ่งแสดงให้เห็นว่า แคปซูลยางพาราผสมเจลาติน สามารถปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ซึ่งสอดคล้องกับการทดสอบ Dissolution ของแคปซูลยางพาราเปล่า แสดงในรูปที่ 23 และ 24 ดังนั้น เมื่อเปรียบเทียบผลใน สารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 พบว่า ภายในระยะเวลา 1.5 ชั่วโมง (90นาที) ยาปลดปล่อยออกจากแคปซูลยางพาราผสมเจลาตินไม่มากกว่า 30% และที่เวลา 4 ชั่วโมง ยาปลดปล่อยออกจากแคปซูลไม่มากกว่า 60% ซึ่งตรงตามข้อกำหนดของ monograph propranolol extended-release ตามตารางที่ 1 แคปซูลยางพารา : gelatin 6:4 ที่ผ่านการ Pre-vulcanize เมื่อทำการทดสอบ dissolution ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 จะเริ่มปลดปล่อยยาออกมาตั้งแต่วันที่เวลาประมาณ 5 นาทีแรก และปลดปล่อยจนหมดที่เวลา 240 นาที แสดงในรูปที่ 25 และ 26 เมื่อเปรียบเทียบผลที่ได้จากการทำ Dissolution พบว่าแคปซูลยางพาราผสมเจลาติน อัตราส่วน 6:4 ที่ผ่านการ Pre-vulcanize ในทั้งสองตัวยางข้างต้น พบว่า ที่ pH 1.2 แคปซูลยางพาราผสมเจลาตินสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ในช่วง 5-10 นาทีแรก และปลดปล่อยได้หมดภายในเวลา 360 นาที แต่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 จะปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าที่สารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 คือเริ่มปลดปล่อยยาตั้งแต่วันที่เวลา 5 นาทีแรก และปลดปล่อยยาได้หมดภายในเวลา 240 นาที ซึ่งแสดงให้เห็นว่า แคปซูลยางพาราผสมเจลาติน สามารถปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ซึ่งสอดคล้องกับการทดสอบ Dissolution ของแคปซูลยางพาราเปล่าและแคปซูลยางพาราผสมเจลาตินที่ไม่ได้ผ่านขั้นตอนการ Pre-vulcanize หลังจากนั้นจะพบว่ายาถูกปลดปล่อยออกมา 100% ในช่วงเวลา 6 ชั่วโมง และเมื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยยา Propranolol hydrochloride ของแคปซูล gelatin เทียบกับ แคปซูลยางพารา : gelatin (6:4) และแคปซูล ยางพารา : gelatin (6:4) ที่ผ่านการ Pre-vulcanization แล้ว ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH1.2 แสดงในรูปที่ 23 และ 24 พบว่าการผสม gelatin กับยางพาราเพื่อเตรียมเป็นเปลือกแคปซูลทำให้สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้นานขึ้น เมื่อเทียบกับแคปซูลที่ทำจาก gelatin เปล่าและเมื่อเปรียบเทียบผลการทดลอง Dissolution ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 พบว่าการผสม gelatin กับยางพาราในอัตราส่วน 6:4 เตรียมเป็นเปลือกแคปซูล ทำให้สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้นานขึ้นเมื่อเทียบกับแคปซูลที่ทำจาก gelatin เปล่า แสดง

ในรูปที่ 26 แต่ที่เวลา 60 นาที ยาสามารถปลดปล่อยออกมามากกว่า 30 นาที ซึ่งอาจเป็นผลมาจาก pH ของสารละลายบัฟเฟอร์ที่ใช้ในการทดสอบ ข้อมูลการละลายของยาโปรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ในตัวอย่างต่างๆ ได้รวบรวมไว้โดย Takka และคณะ (2001)(36) คือค่าการละลายของยานี้ในตัวอย่างที่เป็นน้ำกลั่น สารละลายกรด pH 1.2 และ สารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 คือ 360, 225 และ 130 มก./มล ตามลำดับ เหตุที่การละลายของยาซึ่งเป็นเบสอ่อนในน้ำกลั่นมากกว่าในสารละลายที่เป็นกรด เพราะว่าในสารละลายชนิดหลังมีไอออนของคลอไรด์อยู่ซึ่งแสดงผลของ common ion effect ทำให้ลดการละลายของสารได้ โดยเมื่อยามีการละลายสูงในตัวอย่างใดจะทำให้มีโอกาสเกิดการแพร่ออกมาได้เร็วกว่าด้วย (37) ดังนั้นพบว่าผลการทดลองในครั้งนี้ที่ได้ไม่สอดคล้องกับค่าการละลายของยานี้ ซึ่งแสดงว่าเปลือกแคปซูลที่เตรียมขึ้นมีอิทธิพลในการควบคุมการปลดปล่อยยามากกว่าค่าการละลายของยาเอง

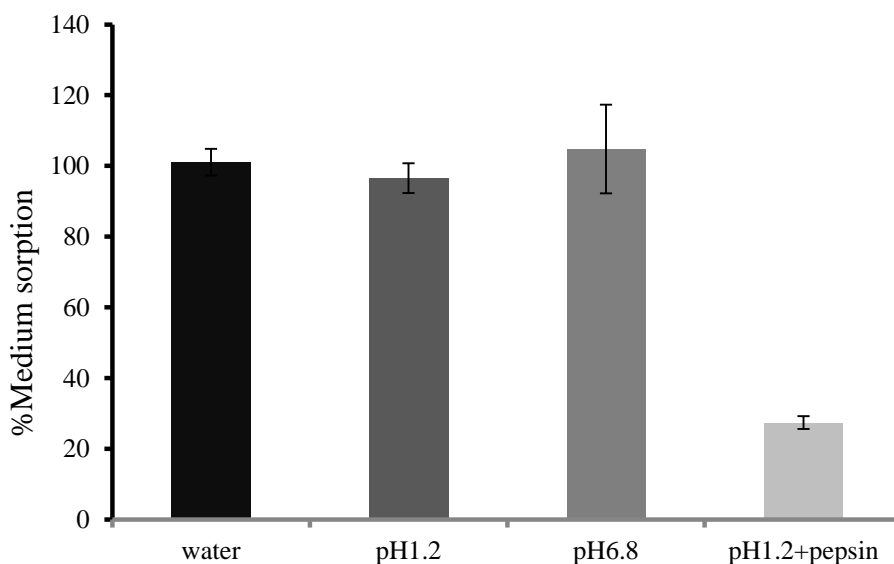


รูปที่ 25 %Drug release of propranolol HCl from different types of capsule in buffer pH 1.2 (n=6)



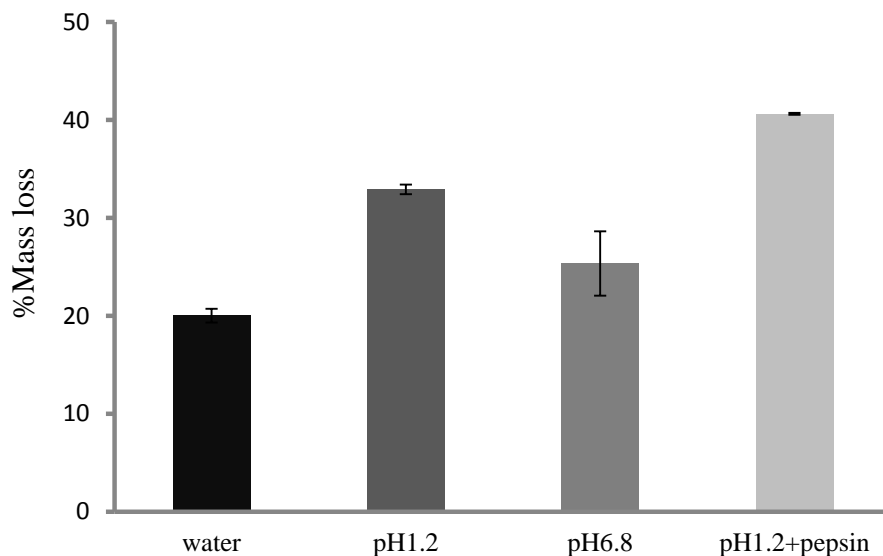
รูปที่ 26 %Drug release of propranolol HCl from different types of capsule in buffer pH 6.8 (n=6)

นอกจากการศึกษาการปลดปล่อยยาโปรปราโนลอลไฮโดรคลอไรด์แล้ว ยังได้ทดลองศึกษาในยา ciprofloxacin HCl ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งเชื้อโรคที่สามารถใช้ในการรักษาโรคกระเพาะอาหารจากการติดเชื้อ หรือใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะด้วย โดยในขั้นแรกได้ศึกษาการทดสอบการดูดซับตัวกลางและการสูญเสียน้ำหนักในตัวกลางต่างๆ และในตัวกลางที่เป็นกรดที่มีเปปซินด้วย โดยในครั้งนี้ได้นำตัวอย่างชนิดขจัดโปรตีนซึ่งเตรียมโดยวิธีทางเคมีซึ่งได้นำการอนุเคราะห์จาก ผศ. ดร. วิวัฒน์ พิชญากร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ซึ่งมีเนื้อยาง 60% และแทบไม่มีโปรตีนตกค้าง จากผลการทดสอบหาปริมาณร้อยละการดูดซับน้ำของแผ่นฟิล์มดังรูปที่ 27 พบว่า ฟิล์มยางพาราผสมเจลาตินอัตราส่วน 6:4 (NR6:G4) ที่เตรียมผ่านระบบ pre-vacuanization ที่มีการเติมสารเร่งมีร้อยละการดูดซับตัวกลางมากทั้งในน้ำ, HCl buffer pH 1.2 และ Phosphate buffer pH 6.8 แต่มีร้อยละการดูดซับตัวกลางน้อยในบัฟเฟอร์ pH 1.2 ที่ใส่เปปซิน โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 101.06, 96.56, 104.82 และ 27.43% ของน้ำหนักแผ่นยางเริ่มต้นตามลำดับดังรูปที่ 27 แผ่นฟิล์มยางพาราผสมเจลาตินในอัตราส่วน 6 ต่อ 4 (NR6:G4) ที่ทดสอบใน buffer pH 1.2 ที่ได้ใส่เอนไซม์เปปซินจะมีร้อยละการสูญเสียน้ำหนักมากที่สุด (รูปที่ 28) เนื่องจากโครงสร้างของเจลาตินสามารถถูกเร่งการทำลายด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิสในตัวกลาง strong acid solution ที่มีค่า pH ต่ำกว่า 2 สำหรับการเติมเปปซินในการศึกษานี้เพื่อศึกษาผลของเปปซินต่อการดูดซับตัวกลางและการสูญเสียน้ำหนัก รวมทั้งการปลดปล่อยยาเพราะในกระเพาะอาหารจะมีเอนไซม์นี้อยู่และในข้อกำหนดการศึกษาการละลายของยาจากตำรับก็สามารถเติมสารนี้ได้เช่นกัน



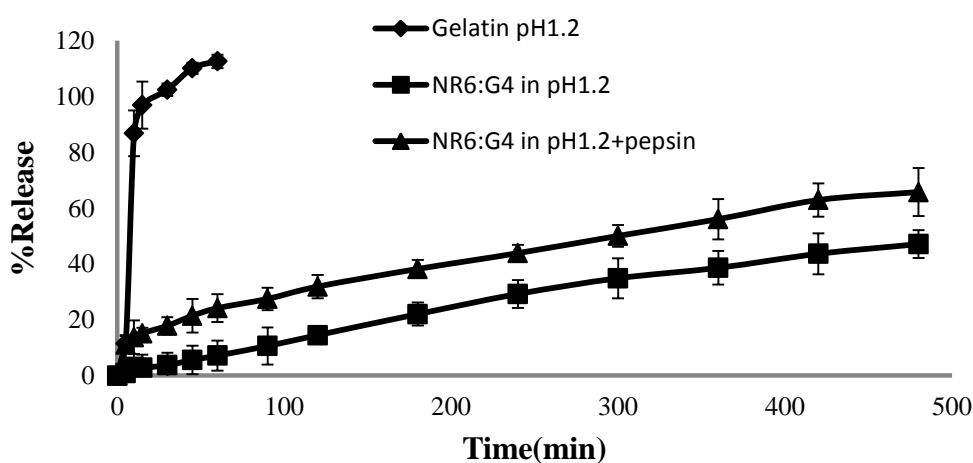
รูปที่ 27 %Medium sorption of vacalized NR6:G4 film in distilled water, buffer pH 1.2 with and without pepsin and phosphate buffer pH 6.8 (n=6)





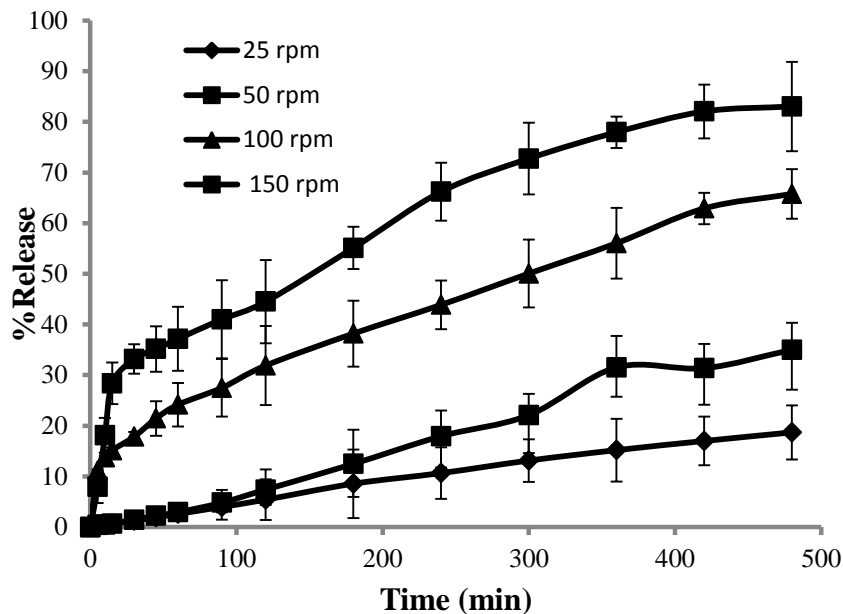
รูปที่ 28 %Mass loss of vacalized NR6:G4 film in distilled water, buffer pH 1.2 with and without pepsin and phosphate buffer pH 6.8 (n=6)

ในการทดสอบการปลดปล่อยยา ciprofloxacin HCl ได้ทดสอบในตัวกลางที่เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 ที่เติมเปปซิน โดยไม่ได้ทดสอบในตัวกลางที่เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 เนื่องจากในตัวกลางนี้ยานี้ซึ่งเป็นต่างสามารถละลายได้น้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบผลการทดสอบการละลาย เมื่อกำหนดให้มีรอบการหมุน 100 rpm พบว่า แคปซูลเจลาตินในตัวกลาง pH 1.2 และแคปซูลที่เป็นยางพาราผสมเจลาตินในอัตราส่วน 6 ต่อ 4 (NR6:G4) ที่เตรียมผ่านระบบ pre-vacanzation ที่มีการเติมสารเร่ง ในตัวกลาง pH 1.2 และ pH 1.2 ผสมกับเปปซินสามารถปลดปล่อยยาได้ตั้งแต่ 5 นาทีแรกและยาถูกควบคุมให้ค่อยๆปลดปล่อยออกมาในตัวกลางทั้งสองนี้ โดยการมีเปปซินในตัวกลางทำให้ยาปลดปล่อยได้ในปริมาณที่สูงกว่า ส่วนยาถูกปลดปล่อยจากแคปซูลเจลาตินอย่างรวดเร็วโดยไม่สามารถทำให้ยาปลดปล่อยนานได้ดังแสดงในรูปที่ 29



รูป 29 %Drug release of ciprofloxacin HCl from gelatin capsule compared with vacalized NR6:G4 capsule in buffer pH 1.2 with and without pepsin (n=6)

เพื่อศึกษาถึงผลของ hydrodynamic force ซึ่งสะท้อนถึงสภาวะในกระเพาะอาหารที่มีแรงบีบรัดที่ต่างกันต่อการปลดปล่อยยา จึงทำการศึกษาผลนี้โดยอาศัยการปรับเปลี่ยนของแรงปั่นกวนจากการหมุนตัวที่แตกต่างกันของตะกร้าที่ใส่แคปซูลระหว่างการทดสอบการปลดปล่อยยา แคปซูลที่เป็นยางพาราผสมเจลาตินในอัตราส่วน 6 ต่อ 4 (NR6:G4) ที่เตรียมโดยวิธี pre-vacuanization แบบใส่ตัวเร่งในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 ที่ผสมเปปซิน หมุนด้วยรอบความเร็ว 25 rpm สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ตั้งแต่ 5 นาทีแรกและสามารถปลดปล่อยยาได้สูงสุด 18.70% ใน 480 นาทีดังรูปที่ 30 ในขณะที่ความเร็วรอบ 50 rpm สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ตั้งแต่ 5 นาทีแรก และสามารถปลดปล่อยยาได้สูงสุด 34.99% ใน 480 นาที ส่วนการใช้ความเร็วรอบ 150 rpm สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ตั้งแต่ 5 นาทีแรกและสามารถปลดปล่อยยาได้สูงสุด 83.04% ใน 480 นาที แสดงว่าแรงปั่นกวนมีผลต่อการปลดปล่อยยา โดยเมื่อแรงปั่นกวนสูงขึ้นทำให้ยาปลดปล่อยได้เร็วและมากขึ้นดังรูปที่ 30 เมื่อนำข้อมูลการปลดปล่อยยามาหากลไกการปลดปล่อยตัวยาจากการฟิตข้อมูลการปลดปล่อยยากับโมเดลทางคณิตศาสตร์ได้แก่ zero order, first order, Higuchi's และ power law equation ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Scientist<sup>®</sup> พบว่าข้อมูลทั้งหมดสามารถฟิตได้ดีกับสมการการ zero order แสดงว่าการปลดปล่อยยาเกิดได้จากแรงดันออสโมติกผ่านช่องว่างที่เกิดขึ้นในเนื้อเปลือกแคปซูล ซึ่งการเกิดช่องว่างบนพื้นผิวของผนังในลักษณะนี้เป็นลักษณะหนึ่งของการควบคุมการปลดปล่อยยาในออกฤทธิ์นานแบบควบคุมด้วยแรงดันออสโมติกที่เรียกว่าระบบออสโมติกที่มีชนิด controlled-porosity osmotic pump (1,8,9) โดยในการศึกษานี้เกิดจากการแยกวัฏภาค (phase separation) ของเจลาตินจากเนื้อยางและทำให้เกิดช่องว่างในโครงสร้างที่ทำให้น้ำจากภายนอกแพร่มาละลายยาภายในและก่อให้เกิดแรงดันออสโมติกจนผลักดันสารละลายยาออกสู่ตัวกลางภายนอกได้ หลักการของแคปซูลออสโมติกหรือแคปซูลที่เคลือบด้วยเยื่อหุ้มลักษณะอสมมาตร (asymmetric membrane capsule, AMC) เป็นระบบนำส่งยาแบบออสโมติกชนิดรับประทานที่ถูกจัดอยู่ในรูปแบบ controlled porosity osmotic pump (CPOP) และถูกสร้างขึ้นมาเพื่อแก้ปัญหาที่ยาเหนียวนำไปให้เกิดการระคายเคืองในกระเพาะอาหารบริเวณที่อยู่ใกล้ช่องหรือรูสำหรับปลดปล่อยยาออกจากระบบ elementary osmotic pump (EOP) การออกแบบของ AMC มีความคล้ายคลึงกับแคปซูลเจลาตินแข็ง แต่รูพรุนของ AMC เกิดขึ้นได้เอง (*in situ* pore) โดยไม่ต้องใช้การเจาะรูด้วยแรงกลหรือแสงเลเซอร์ รูพรุนที่เกิดขึ้นเองบนเยื่อหุ้มของระบบ AMC และเวลาเริ่มการปลดปล่อยยา (onset) ขึ้นกับความเข้มข้นของสารก่อรูพรุน โดยเวลาที่เริ่มการปลดปล่อยจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของสารก่อรูพรุนเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เป็นเพราะว่าเวลาที่เริ่มปลดปล่อยขึ้นกับเวลาที่ใช้ในการเกิดรูของระบบ AMC (38) โดยปกติวิธีการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลในระดับอุตสาหกรรมอาศัยรูปแบบการจุ่มและให้ความร้อนจนแห้งเช่นเดียวกัน แต่มีระบบที่ทำให้ได้อย่างต่อเนื่องและมีส่วนเครื่องจักรที่มาตัดขลิบส่วนเกินและถอดเปลือกแคปซูลออกจากพิมพ์ และขัดให้มันเงา เป็นต้น



รูป 30 %Drug release of ciprofloxacin HCl from vacalized NR6:G4 capsule in buffer pH 1.2 containing pepsin at different rotational speeds (n=6)

### สรุป

เมื่อนำน้ำยาร่างพาราชนิดเข้มข้นมาใช้เคลือบเปลือกแคปซูลโดยการเติม sodium bicarbonate, ammonium carbonate หรือ camphor ไม่ประสบความสำเร็จในการก่อรูพรุนได้เหมาะสมเพียงพอในโครงสร้างเนื้อเยื่อ ทำให้ยาไม่สามารถปลดปล่อยออกมาได้ ดังนั้นผู้วิจัยได้นำเจลาตินมาเป็นส่วนผสมแทน การเพิ่มปริมาณของ gelatin ทำให้แผ่นฟิล์มยางพารามีการดูดซับตัวกลางและการสูญเสียน้ำหนักเพิ่มขึ้น เนื่องจากเจลาตินเป็นสารที่มีคุณสมบัติที่ชอบน้ำทำให้โมเลกุลของน้ำถูกดูดซับไว้ที่ผิวของแผ่นฟิล์มและแทรกเข้าไประหว่างช่องว่างในแผ่นฟิล์มของยางพาราจึงเกิดการขยายขนาดของแผ่นฟิล์มเพิ่มขึ้น ฟิล์มที่มีสัดส่วนของยางพารา:เจลาติน ในอัตราส่วน 6:4 เหมาะสมแก่การนำมาเตรียมเป็นเปลือกแคปซูลมากที่สุด แคปซูลที่ได้สามารถเพิ่มระยะเวลาการปลดปล่อยยาได้ เมื่อเปรียบเทียบกับเปลือกแคปซูลที่ผ่านการทำ prevulcanized พบว่าให้ผลใกล้เคียงกัน จากผลการศึกษาทั้งในด้านการประเมินฟิล์มและแคปซูลแสดงให้เห็นว่า ยางพาราเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถนำมาดัดแปลงคุณสมบัติให้เหมาะสมกับการปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นานได้ โดย gelatin เป็นพอลิเมอร์หนึ่งที่สามารถเข้ากันได้กับยางพารา และสามารถยืดระยะเวลาการปลดปล่อยยาให้นานขึ้นได้โดยมีการปลดปล่อยยาแบบ zero order จากกลไกออสโมติกปั๊ม และน้ำยารักษาเข้มข้นที่กำจัดโปรตีนก็สามารถนำมาใช้ในการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลได้ร่วมกับเจลาตินโดยผ่านการกระบวนการ prevacanzation การทดลองนี้จึงเป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนาเปลือกแคปซูลให้สามารถควบคุมปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นานโดยใช้ยางพาราเป็นองค์ประกอบ

## ข้อเสือนอแนะ

1. นอกจากเจลาตินในการผสมร่วมกับน้ำยางพาราในการขึ้นรูปเปลือกแคปซูลอาจทำการศึกษาในพอลิเมอร์อื่นได้ด้วย
2. การวัลคาไนเซชันยังอาจใช้สารเคมีอื่นๆ เพื่อเป็นองค์ประกอบได้ แต่ต้องคำนึงถึงความเหมาะสมกับการนำมาใช้ทางเภสัชกรรม

## เอกสารอ้างอิง

1. Suksaeree, J., Boonme, P., Taweepreda W. et al. 2011. Characterization, in vitro release and permeation studies of nicotine transdermal patches prepared from deproteinized natural rubber latex blends. **Chem Eng Res Des.** In press.
2. Herculano, R.D., Silva, C.P., Ereno, C. et al. 2009. Natural rubber latex used as drug delivery system in guided bone regeneration (GBR). **Mater Res.** 12: 253–256.
3. Herculano, R.D., Alencar de Queiroz, A.A., Kinoshita, A. et al. 2011. On the release of metronidazole from natural rubber latex membranes. **Mater Sci Eng C.** 31: 272–275.
4. Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., Gurny, R. 2009. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. **Eur J Pharm Biopharm.** 73:311-323.
5. Herbig, S.M., Cardinal, J.R., Korsmeyer, R.W., Smith, K.L. 1995. Asymmetric-membrane tablet coatings for osmotic drug delivery. **J Control Release** 35:127-13.
6. Thombre, A.G., Cardinal, JR., DeNoto, AR., Gibbes, DC. 1999. Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. In vitro and in vivo drug release performance. **J Control Release** 57:65–73.
7. Guan, J., Zhou, L., Pan, Y., Han, H., Xu, H., Pan W. 2010. A novel gastro-retentive osmotic pump capsule using asymmetric membrane technology: in vitro and in vivo evaluation. **Pharm Res.** 27: 105-114.
8. Gar, A., Gupta, M., Bhargava, HN. 2007. Effect of formulation parameters on the release characteristics of propranolol from asymmetric membrane coated tablets. **Eur J Pharm Biopharm.** 67:725-731.
9. Philip, AK., Pathak, K., Shakya, P. 2008. Asymmetric membrane in membrane capsules: A means for achieving delayed and osmotic flow of cefadroxil. **Eur J Phar Biopharm.** 69:658-666.
10. Prabakaran, D., Singh, P., Jaganathan, KS., Vyas, SP. 2004. Osmotically regulated asymmetric capsular systems for simultaneous sustained delivery of anti-tubercular drugs. **J Control Release** 95:239-248.
11. Makhija, SN., Vavi, PR. 2003. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane. **J Control Release** 89:5-18.
12. Okimoto, K., Ohike, A., Ibuki, R., Aoki, O., Ohnishi, N. 1999. Factors affecting membrane-controlled drug release for an osmotic pump tablet (OPT) utilizing (SBE) - $\beta$ -CD as both a 7m solubilizer and osmotic agent. **J Control Release** 60:311–319.
13. Elbary, A.A., Ali, A.A., Aboud, H.M. 2012. Enhanced dissolution of meloxicam from orodispersible tablets prepared by different methods. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University.* 50:89-97.
14. Koizumi, K.I., Watanabe, Y., Morita, K., Utoguchi, N., Matsumoto, M. 1997. New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material. **Inter J Pharm.** 152:127-131.
15. Fitwe, O.O., Wakade, R.B., Jadhav, J.K. Formulation development and characterization of ondansetron fast dissolving tablet by camphor sublimation. **Saudi Pharm J.** In press.
16. Singh, S., Sha, D. 2012. Development and characterization of mouth dissolving tablet of zolmitriptan. **Asian Pac J Trop Disease** S457-S464, [www.elsevier.com/locate/apjtd](http://www.elsevier.com/locate/apjtd)

17. Oh, T-O., Kim, J-Y., Ha, J-M., Chi, S-C., Rhee, Y-S., Park, C-W., Park, E.S. 2012. Preparation and in vivo evaluation of highly porous gastroretentive metformin tablets using a sublimation method. **Eur J Pharm Biopharm.** In Press.
18. Ansel H. C. ed. **Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms.** Philadelphia: Lea & Febiger, 3<sup>rd</sup> ed., (1981). pp. 175-177.
19. Parrott E. L. ed. **Pharmaceutical Technology (Fundamental Pharmaceutics),** Minneapolis: Burgess Publishing Company, 3<sup>rd</sup> ed. (1971). pp.64-66
20. Verma, A., Biswas, D., Madhukar, V. 2010. Orally disintegrating tablet:Boon for market and franchises: A review. **Inter J Drug Formulation Res.** 1:55-64.
21. Hana, M.M., Eltaib, S.M., Ahmad, M.B. 2000. Physical and chemical characteristics of controlled release compound fertilizer. **Eur Polym J.** 36:2081-2088.
22. Riyajan, S. 2011. Development of neem capsule via biopolymer and natural rubber for its controlled release, pesticides in the modern world - pesticides use and management, Dr. Margarita Stoytcheva (Ed.),ISBN: 978-953-307-459-7, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/pesticides-in-the-modern-world-pesticides-use-and-management/development-of-neem-capsule-via-biopolymer-and-natural-rubber-for-its-controlled-release>
23. Chaiyasat, A., Waree, C., Songkhamrod, K., Sirithip P., Voranuch V., Chaiyasat P. 2012. Preparation of polydivinylbenzene/natural rubber capsule encapsulating octadecane: Influence of natural rubber molecular weight and content. **Express Polym Lett.** 6(1):70–77.
24. Panrat, K., Boonme, P., Taweepreda, W., Pichayakorn, W. 2012. Formulations of natural rubber latex as film former for pharmaceutical coating. **Procedia Chemistry.** 4:322 – 327.
25. Obitte, N.C., Chukwu, A., Onyishi, I.V. 2010. The use of a pH-dependent and non pH-dependent natural hydrophobic biopolymer (*Landolphia owariensis* latex) as capsule coating agents in in vitro controlled release of metronidazole for possible colon targeted delivery. **Int J Applied Research Natural Products.** 3(1): 1-17.
26. Panrat, K., Boonme, P., Taweepreda, W., Pichayakorn, W. A. 2013. Propranolol hydrochloride extended-release matrix tablets using natural rubber latex as binder. **Adv Mater Res.** 747:91-4
27. รัชชชัย แพชมัด และวิวัฒน์ พิษณุกร รายงานความก้าวหน้า 6 เดือน โครงการ การเตรียมโครงสร้างความพรุนสูง จากยางธรรมชาติบรรจุยาที่ยังเชื่อโรค สัญญาเลขที่RDG5550101 ชุดโครงการวิจัยแห่งชาติ: ยางพารา สนับสนุน โดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ปี พ. ศ. 2555
28. John, E. H. 1990. **Remington's Pharmaceutical Sciences** 18<sup>th</sup> ed. USA. Mack Printing.
29. Reynolds, J. E. (ed.) 1994. **Martindale: The Extra Pharmacopoeia** 30<sup>th</sup> ed. London, The Pharmaceutical Press.
30. Zhang, N., Liu, H., Yu, L., Lui, X., Zhang, L., Chen, L., *et al.* 2013. Developing gelatin-starch blends for use as capsule materials. **Carbohydr Polym.** 92:455-461.
31. Rowe, R.C., Sheskey, P., Weller, P. (ed.) **Handbook of Pharmaceutical Exipients.** 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 1998.
32. Cho, S.M., Kwak, K.S., Park, D.C., Gu, Y.S., Jig, C.I. *et al.* 2004. Processing optimization and functional properties of gelatin from shark (*Isurus oxyrinchus*) cartilage. **Food Hydrocolloid.** 18:573-579.
33. Thombre, A.G., Cardinal, J.R., De Noto A. R., Herbig, S.M., Smithb, K.L. 1999. Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery I. Development of a manufacturing process. **J Control Release.** 57:55-64.
34. Thombre, A.G., Cardina, J.R., DeNoto, A.R., Gibbes, D.C. 1999. Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. In vitro and in vivo drug release performance. **J Control Release.** 57:65-73.

35. Loyd, V.A. **Ansel's Pharmarceutical dosage forms and drug delivery systems**. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
36. Takka, S., Rajbhandari, S. and Sakr., A. 2001. Effect of anionic polymers on the release of propranolol hydrochloride from matrix tablets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 52:75-82.
37. Perez-Marcos, B. *et al.* 1996. Influence of pH on the release of propranolol hydrochloride from matrices containing hydroxypropyl methylcellulose and carbopol 974. **J. Pharm. Sci** 85:330-334.
38. Jain D.K., Darwhekar G. Solanki S.S., Sharma R. 2013. Osmotically regulated asymmetric capsular system for sustained delivery of indomethacin. **J. Pharm. Invest.** 43:27-25.

ผลงานนำเสนอในที่ประชุมนานาชาติ

**Thawatchai Phaechamud.** 2014. Modulation of drug release from natural rubber coated capsule loaded with sodiumb bicarbonate and camphor. **Advanced Material Research** 844:170-173. doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.844.170

#### ตารางเปรียบเทียบผลการดำเนินงานในกิจกรรมต่าง ๆ

output		
กิจกรรมในข้อเสนอโครงการ /หรือจากการปรับแผน	ผลสำเร็จ (%)	ผลที่ได้รับ
1 การเคลือบเปลือกแคปซูลเจลาติน	100%	ทราบว่าการเคลือบบนเปลือกเจลาตินโดยตรงยังไม่เหมาะสมในการเตรียมแคปซูลออสโมติกบีม
2 การเตรียมเปลือกแคปซูลจากน้ำยางเข้มข้นและน้ำยางธรรมชาติคงรูป 2.1 สมบัติทางเคมีกายภาพของส่วนประกอบที่ขึ้นรูปเปลือกแคปซูล	100%	ได้เปลือกแคปซูลที่เตรียมได้จากน้ำยางพาราที่ผสมกับเจลาตินโดยใช้น้ำยางเข้มข้นหรือน้ำยางเข้มข้นชนิดพรีวัลคาไนซ์-
2.2 การควบคุมการปลดปล่อยยา	100%	ยาสามารถถูกควบคุมให้ปลดปล่อยได้นานขึ้นจากเปลือกแคปซูลที่เตรียมได้จากน้ำยางพาราที่ผสมกับเจลาตินโดยใช้น้ำยางเข้มข้นหรือน้ำยางเข้มข้นชนิดพรีวัลคาไนซ์
4. วิเคราะห์ผล สรุปและจัดทำรายงาน	100%	ได้รายงานฉบับสมบูรณ์